

**AUSSCHEIDUNG UND PLASMAKONZENTRATION
VON ANDROGENEN BEI
PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM**

Christa Schönfelder

—
1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0062

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegl

AUSSCHIEDUNG UND PLASMAKONZENTRATION VON
ANDROGENEN BEI PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christa Schönfelder
aus
Krumbach

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. L. RAITH
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.2.1975



Gewidmet
meinen Eltern

G L I E D E R U N G

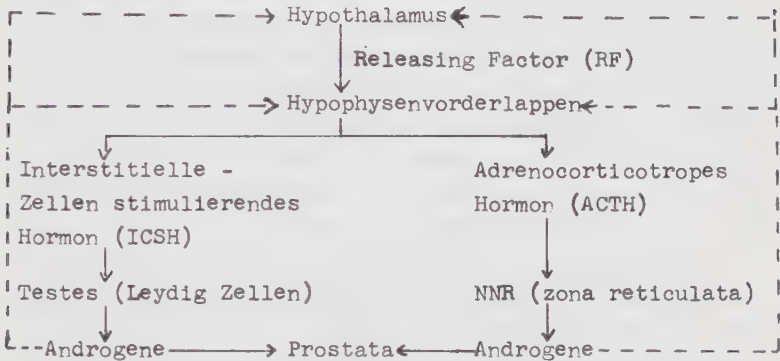
	Seite
<u>I. EINLEITUNG:</u>	1
1. Die Prostata - "ein hormonelles Zielorgan"	1
a. Die Wirkung der testikulären und adrenalen Androgene	2
b. Wachstum und Funktion der Prostata in Abhängigkeit vom Lebensalter	10
2. Das Prostata-Carcinom	11
a. Geschichtlicher Rückblick	11
b. Zur Ätiologie und Pathogenese des Prostata-carcinoms:	13
Entstehung - Häufigkeit und Altersabhängigkeit - mikroskopischer Befund - Stadieneinteilung	
<u>II. ZIEL DER ARBEIT</u>	22
<u>III. UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AUSSCHIEDUNG UND PLASMAKONZENTRATIONEN VON ANDROGENEN BEI PATIENTEN MIT PROSTATACARCINOM</u>	24
1. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten vor Behandlung	25
a. Bestimmungen im Urin	25
b. Bestimmungen im Plasma	37
2. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten unter Oestrogentherapie	43
a. Bestimmungen im Urin	43
b. Bestimmungen im Plasma	52

3. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten nach Kastration	56
a. Bestimmungen im Urin	56
b. Bestimmungen im Plasma	64
<u>IV. DISKUSSION:</u>	67
1. Vergleich der Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei gesunden Männern und Patienten mit Prostatacarcinom	67
2. Vergleich der Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen vor und nach	
a. Oestrogentherapie	
b. Orchiektomie	78
3. Korrelation zwischen Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen und Erfolg oder Mißerfolg einer Oestrogentherapie bzw. einer Orchiektomie	90
4. Zusammenhang zwischen Hormonstoffwechsel und Tumorwachstum	94
<u>V. ZUSAMMENFASSUNG</u>	96
<u>VI. LITERATURVERZEICHNIS</u>	98
<u>VII. LEBENSLAUF</u>	117

I. Einleitung

I. 1. Die Prostata - "ein hormonelles Zielorgan"

Die Prostata ist ein hormonelles Zielorgan (HUGGINS (81)). Zwischen Hypothalamus und Hypophyse, Testes und Nebenniere besteht ein Reglerkreis, in den die Prostata als Zielorgan mit einbezogen ist (s. SCHEMA 1).



SCHEMA 1: Reglerkreis Hypothalamus - Hypophyse - Testes und Nebennierenrinde - Prostata.

Positiver Feedback: Stimulierung —————→

Negativer Feedback: Hemmung ----->

Dieser Reglerkreis befindet sich unter physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht. Durch die Veränderung einer Komponente wird die Gleichgewichtslage gestört, und es kommt zur kompensatorischen Funktionssteigerung bzw. Hemmung eines anderen Partners in diesem System. (81, 156)

I. 1. a. Die Wirkung der testikulären und adrenalen Androgene

Bereits 1840 erkannte HUNTER (156) die Wechselwirkung zwischen der Funktion der Hoden und dem Wachstum, der Struktur und der Funktion der Prostata. Er fand bei kastrierten Tieren eine atrophische Drüse mit herabgesetzter Sekretionsleistung. Diese Ergebnisse wurden 1940 von McCULLACH, HUGGINS und CLARK (81) bestätigt. Ein Jahr zuvor war es HUGGINS (75) gelungen, die stimulierende Wirkung des Testosterons zu beweisen. Er hatte die Entstehung atrophischer Veränderungen der Prostata bei kastrierten Tieren durch Implantation von Hodengewebe verhindern können. Den gleichen Effekt erzielte er durch Lipoidextrakte der Testes oder durch Testosterongabe.

Der genaue Angriffspunkt von Testosteron in der Prostata ist noch nicht bekannt. Allerdings konnten FARNSWORTH (1963) (39) und neuerdings WALSCH und KORENMANN (1971) (174) zeigen, daß das Testosteron in die Zelle aufgenommen wird. Reduktasen, die vor allem in androgenempfindlichen Geweben gefunden werden können, bewirken eine Metabolisierung des Hormons (174). Diesem Schritt ist im allgemeinen eine Dehydrierung am Kohlenstoffatom 17 des Steroidkörpers vorgeschaltet.

Testosteron wird nach ORESTANO und KNAPSTEIN (1972) (128) durch eine 5-alpha-Reduktase, die im Nukleus und Cytoplasma der Prostatazelle vorhanden ist, zu Dihydrotestosteron umgewandelt. Dihydrotestosteron wird dann weiter durch eine 3-Keto-Reduktase zu Androstandiol reduziert. Die Verteilung von Testosteron und Dihydrotestosteron in den verschiedenen Prostataanteilen ist unterschiedlich. In der normalen Prostata ist die mittlere Testosteron-Konzentration höher im äußeren, d.h. in den eigentlichen Prostatadrüsen, als im in-

neren Anteil, d.h. in den periurethralen Drüsen. Die Dihydrotestosteron-Konzentration ist wesentlich höher im inneren als im äußeren Anteil. Dihydrotestosteron und Androstadiol machen mehr als 50 % der Derivate des Testosterons aus, die in der Prostata nachweisbar sind. FARNSWORTH (39) hält diese Metaboliten für genauso wirksam wie das Testosteron selbst. Nach WALSCH (174) zeigt das Dihydrotestosteron jedoch eine etwa doppelt so starke Aktivität.

Durch das Testosteron bzw. seine Derivate scheint die Synthese der m-RNA des Kerns der Prostatazelle gefördert zu werden. Auch eine gesteigerte Einschleusung dieser Nukleinsäuren in das Ergastoplasma wird in Betracht gezogen (98).

Das Testosteron kann auch in der Leber und der menschlichen Prostata aus nichtandrogenen Vorläufern entstehen (57).

Die Angaben über die täglich produzierten Mengen von Testosteron bei gesunden Männern schwanken beträchtlich (siehe Tabelle 1). Mit zunehmendem Alter sinkt der Testosteronspiegel. Der Durchschnittswert liegt bei etwa 8 mg pro 24 Stunden. Die Plasmakonzentration beträgt ca. 0,6 µg pro 100 ml. Das Testosteron zirkuliert im Plasma, gebunden an ein Transportprotein (84, 163).

Autor	Testosteronproduktion (mg/24 h)		Plasmakonz. (µg/100 ml)		Mittelwert
	Bereich	Mittelwert	Bereich		
HOLLANDER und Mitarb. (1958) (72)	-	-	1.6 - 0.4	-	-
FORCHIELLI (1963) (50)	-	-	0.01 - 0.98	0.56	
RIONDEL (1963) (136)	-	-	0.5 - 1.1	0.8	
HUDSON und Mitarb. (1963) (73)	-	-	0.5 - 1.0	0.74	
KORENMAN (1963) (100)	4 - 11.8	-	0.44 - 1.30	0.74	-
BURGER und Mitarb. (1963) (13)	-	-	0.32 - 1.70	0.70	4
ISURUGI (1967) (84)	6.7 - 10.8	8.6	-	0.52	-
ALDER und Mitarb. (1968) (3)	-	-	-	0.69	
BUDDECKE (1970) (163)	4.0 - 9.0	-	-	0.6	
MACKLER und Mitarb. (1970) (110)	-	-	-	0.562	
ROBINSON und Mitarb. (1971) (137)	-	-	(50 Jahre)	0.775	
TAUSK (1973) (163)	4.0 - 14.0	7.0	(50 Jahre)	0.607	
			-	0.7	

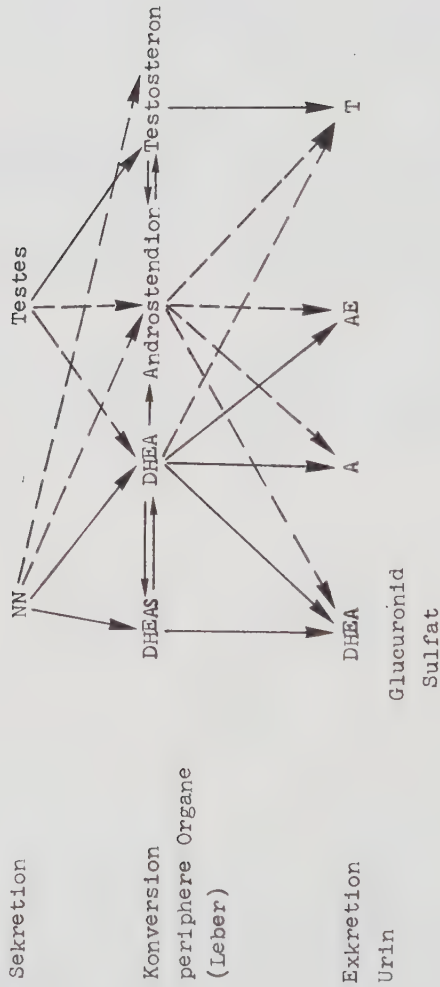
TABELLE 1: Tagesproduktion und Plasmaspiegel von Testosteron bei gesunden Männern.

ROBINSON und THOMAS (1971) (138) konnten keine signifikante Abnahme des Testosteronspiegels feststellen. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von KENT und ACONE (1966) (89). SOUTHERN und Mitarb. (1968) (153) schrieben diesen Befund einer erniedrigten metabolischen Clearance rate zu, die mit einer herabgesetzten Produktionsrate Hand in Hand geht.

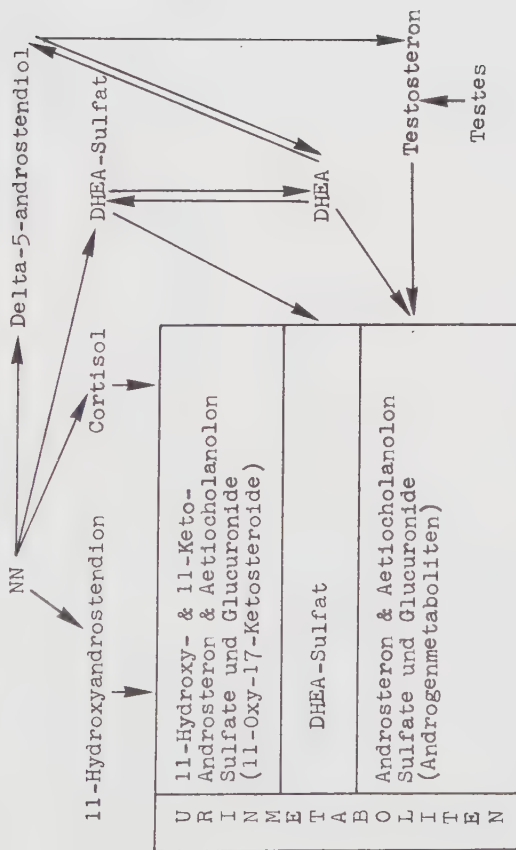
Der Abbau des Testosteron erfolgt in der Leber zu Androsteron und Aetiocholanolon und anderen 17-Ketosteroiden, die im Harn ausgeschieden werden (siehe SCHEMA 2). Während das Androsteron noch eine deutlich androgene Wirkung zeigt, läßt sich für die anderen 17-Ketosteroide nur eine geringe Hormonaktivität nachweisen.

Der größte Teil der 17-Ketosteroide stammt jedoch nicht aus dem Stoffwechsel des Testosteron, sondern leitet sich von den Steroidhormonen der Nebennierenrinde her.

Nach SCHMIDT H. 1968 (147)



Nach BRADSHAW und Mitarb. 1964 (8)



SCHEMA 2: Androgenstoffwechsel

Die Angaben über die Durchschnittswerte der 17-Ketosteroidausscheidung schwanken, da die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden verschiedene Werte ergeben.

So gibt ZIMMERMANN (1955) (184) eine tägliche Ausscheidungsrate von 7-15 mg an, die im Alter auf 4-5 mg absinkt. (Weitere Autoren siehe Tabelle 2.) Die 17-Ketosteroide liegen im Harn in wasserlöslicher Form als Ester der Glucuron- und Schwefelsäure vor.

Autor	Alter Jahre	17-KS-Ausscheidung (mg/24 h)	
		Bereich	Mittelwert
Conference on Ketosteroids (1942) (53)	20-40	8 - 25	15
	71-75	3.2-3.5	-
FRAME und JEWETT (1944) (53)	50-52	8.7-13.8	11.3
	62-76	3.3-6.8	5
HAMILTON und Hamilton (1948)	50-59	-	6.0
	60-69	-	4.8
KENIGSBERG und Mitarb. (1949)	50-75	-	15
SZENDRÖI und Mitarb. (1965) (157)	51-71	2.7-12.9	9.1
KEUTMANN und MASON (1967) (90)	3-9	-	0.54
	10-14	-	2.67
	15-19	-	12.23
	20-29	-	18.39
	30-39	-	11.34
	40-49	-	13.03
	50-59	-	7.83
	60	-	7.57
BRIGGS und BROTHERTON (1970) (10)	20-40	12-17	-
	70-80	2.0-8.0	5

Tabelle 2: 17-Ketosteroidausscheidung gesunder Männer.

I. 1. b. Wachstum und Funktion der Prostata in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die Einflüsse der Hormone auf die Prostata sind während des ganzen Lebens feststellbar. Bereits in der fetalen Entwicklung sollen die Oestrogene der Mutter an der Ausbildung squamöser Zellstränge beteiligt sein. Diese entstehen im 3. Embryonalmonat in der Wand der pars prostatica urethrae. LOWSLEY (1930) (105) konnte fünf anfänglich solide Knospen unterscheiden, die keinen räumlichen Zusammenhang zeigen. Sie wachsen im Laufe der Zeit an charakteristischen Stelle in das umgebende Bindegewebe ein. Aus jeder dieser Aussprossungen entsteht ein Tubulussystem, der Kern eines späteren Lappens.

Der erste der fünf Zellverbände liegt auf der dorsalen Wand der Urethra zwischen dem Blasenhals, den Mündungen der Duktuli ejaculatorii und dem Utriculus, einem Blindsack im Colliculus seminalis. Zwei weitere Gangsysteme befinden sich zu beiden Seiten der Urethra, das vierte entsteht dorsal direkt unterhalb der Öffnungen der Duktuli ejaculatorii und des Utriculus in der Harnröhre, das fünfte auf der ventralen Wand der Urethra.

Zu Beginn der Embryonalzeit liegen die einzelnen Lappen weit voneinander entfernt. In einem späteren Stadium der Entwicklung verringert sich der Abstand zwischen dem mittleren und den beiden lateralen Lobi beträchtlich, doch kommt es nicht zu einem wirklichen Durchdringen der Tubuli der beteiligter Lappen. Nach der Geburt liegen diese Drüsenanteile ohne trennende Kapsel unmittelbar nebeneinander. Im Gegensatz dazu wird der posteriore Lappen durch eine kompakte Lage fibröses Gewebes von den lateralen Lobi abgeteilt. Auch der Lobus anterior ist von den beiden lateralen Komplexen vollständig getrennt (105).

Die Entwicklung der Prostata bis zur Pubertät wird von zwei Phasen verstärkten Wachstums bestimmt. Die erste liegt in der Zeit nach der Geburt, die zweite endet um das 11. Lebensjahr. Zwischen den beiden Wachstumsschüben befindet sich die Prostata in einer relativen Ruhephase, die mehrere Jahre dauert (135). Mit der Pubertät setzt eine vermehrte Androgenproduktion ein. Das veränderte hormonale Milieu läßt die Prostata zu ihrem funktionstüchtiger Zustand heranreifen. Dieser wird meist über das 5. - 7. Lebensjahrzehnt hinaus aufrechterhalten. Erst nach diesem Zeitpunkt kommt es in der Regel zu einer Atrophie (118, 119, 120).

Untersuchungen von STAHLER und Mitarb. (155) haben ergeben, daß die Prostata unterschiedliche Gewebsanteile enthält, die auf Geschlechtshormone verschieden reagieren. Die Drüsengruppen des rechten und linken Lobus werden durch Androgene stimuliert, die Verabreichung von Oestrogenen kann zu einer Atrophie führen. Die mittlere Gruppe, der Lobus medius, scheint durch Androgene nicht beeinflusbar zu sein. Dagegen können Oestrogene eine fibromyomatöse Veränderung des mittleren Lappens bewirken. Man nimmt an, daß die Entstehung der meist beobachteten drüsigen Komponente des Fibromyoms von Androgenen abhängig ist (155).

I. 2. Das Prostatacarcinom

I. 2. a. Geschichtlicher Rückblick

Das Prostatacarcinom wurde vor Beginn des 19. Jahrhunderts meist mit anderen Formen der Prostatavergrößerung verwechselt. LANGSTAFF (157) erkannte 1817 wahrscheinlich erstmals die Eigenständigkeit des Prostatacarcinoms, das bis zu diesem Zeitpunkt zusammen mit dem Sarkom und der sog. Prostatahypertrophie als "szirrhöser Tumor" beschrieben worden war.

Lange wurde die Häufigkeit der Erkrankung unterschätzt. So konnte TANSCHAU (4) während der Jahre 1830-1840 bei einem Krankengut von 8289 Carcinomfällen nur bei 5 Patienten ein Prostatacarcinom diagnostizieren. 1858 berichtete THOMPSON (166) bereits über 23 Fälle. Er betonte die Bedeutung der Erkrankung, war sich aber ihrer Häufigkeit nicht bewußt. VON RECKLINGHAUSEN (134) zeigte 1891, daß Knochenmetastasen durch einen unerkannten Tumor der Prostata verursacht werden können. Bei dem Versuch einer chirurgischen Behandlung mußte er, wie viele andere Ärzte, erkennen, daß diese Therapie nur für wenige Patienten geeignet war.

Bereits zu dieser Zeit war ein Zusammenhang zwischen dem hormonalen System und den Prostatageschwülsten festgestellt worden. Der norwegische Chirurg RAMM (133) und der Russe SINJITZIN (157) waren wahrscheinlich die ersten, die die Prostatahypertrophie mit der Kastration behandelten. WHITE (177) führte den gleichen Eingriff bei Patienten mit Prostatacarcinom durch und berichtete im Jahre 1893 über eine postoperative Besserung des Allgemeinzustandes bei der Mehrzahl der Kranken. BEATSON (157) kam 3 Jahre später zu ähnlichen Ergebnissen. Er nahm eine carcinogene Wirkung der Hodenhormone an. Ebenfalls 1896 schrieb CABOT (19): "Die Kastration schien besonders wirksam zu sein in Fällen einer großen, konsistenten Vorsteherdrüse, bei der die Obstruktion durch Druck der Seitenlappen auf die Urethra zustande kommt. Bei myomatösen und fibrösen Prostatavergrößerungen war die Kastration nur von geringem Wert." Diese Beobachtungen gerieten jedoch in Vergessenheit.

Durch die Arbeit "Hypertrophie et néoplasies épithéliales de la Prostate" von ALBARRAN und HALLÉ (1900) (1) wurde die Bedeutung des Prostatacarcinoms unterstrichen. Sie hatten in einer Gruppe von 100 Patienten mit vergrößerter Prostata

14 Carcinomträger ermittelt. Eine Reihe von Autoren konnte ihre Beobachtungen bestätigen. HUGH H. YOUNG stellte 1921 (181) in "Young's practice of urology" fest: "Wir fanden in 21 % der Fälle, in deren Patienten wegen einer Vergrößerung der Prostata in Behandlung kamen, ein Carcinom." Eine wirk-same Therapie war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

HUGGINS (76) schlug 1940 einen neuen Weg in der Behandlung des Prostatacarcinoms ein. Er kombinierte die Kastration mit der Gabe weiblicher Hormone. 1941 konnte er die hormonelle Abhängigkeit des Prostatagewebes und dessen maligner Entartung nachweisen. Dies veranlaßte ihn und RIBA 1942 (79), die Orchiektomie als Therapie des Prostatacarcinoms zu empfehlen. DODDS (34) war im Jahre 1938 die Synthese der Oestrogene gelungen, was die allgemeine Anwendung dieser Substanzen ermöglichte. Die Arbeiten, die die Grundlage für die hormonelle Beeinflussung des Prostatacarcinoms darstellen, haben CHARLES HUGGINS den Nobel-Preis des Jahres 1966 eingebracht. Bis zum heutigen Tag besteht das Prinzip jeder Therapie des Prostatacarcinoms in dem Versuch, die Wirkung der Androgene auf das Tumorgewebe auszuschalten. (4, 69, 116, 157)

I. 2. b. Zur Ätiologie und Pathogenese des Prostatacarcinoms: Entstehung

Die alte Auffassung, das Prostatacarcinom sei ein autonomer Tumor, trifft nicht zu (157). Schor seit langem ist bekannt, daß diese Carcinomgewebe, ähnlich wie die normale Prostata, hormonellen Einflüssen unterliegt. Die Ursachen, die zu einer malignen Entartung führen, sind nicht geklärt. Es gibt jedoch eindeutige Beweise dafür, daß ein großer Teil der Prostatacarcinome von einem androgenen Milieu abhängig ist. So konnte man bei Kastraten nie ein Prostatacarcinom fest-

stellen (4, 155). Über die exakte Rolle der männlichen Hormone bei der Induktion und Aufrechterhaltung des Tumorstwachstums ist man sich aber nicht im klaren. Es ergeben sich Widersprüche aus der Tatsache, daß die Testes mit zunehmendem Alter weniger Androgene und mehr Oestrogene produzieren, während andererseits das Prostatacarcinom eine Erkrankung des älteren Mannes ist (121). Das Verhältnis der Hormone zueinander ist möglicherweise für die Entstehung des Tumors mit verantwortlich. Eine Erkrankung der Leber, der eine wichtige Funktion im Steroidstoffwechsel zukommt, kann z.B. eine Veränderung des hormonellen Gleichgewichts bedingen. PYTEL (130) berichtete 1955 über schwere Leberschäden bei 78 % seiner Patienten mit Prostatacarcinom (4).

Auf die Bedeutung hormoneller Einflüsse deutet wohl auch die Tatsache hin, daß das Prostatacarcinom bei den verschiedenen Rassen in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden wird (62, 157). So scheint im Fernen Osten das Carcinom und die sog. Hypertrophie der Prostata viel seltener vorzukommen. Bei diesen Völkern sind auch die Merkmale des männlichen und weiblichen Körperbaus nicht so deutlich ausgeprägt.

Eine direkte cancerogene Wirkung der Steroidhormone wird ebenfalls diskutiert (157). Die chemische Affinität zwischen dem Phenanthrengerüst der Nebennierenrinden- bzw. Keimdrüsen-Hormone und den Benzanthrenverbindungen mit carcinogener Wirkung ist auffällig. Dennoch scheinen die Steroidhormone, wenn überhaupt, so nur bei Prädisposition cancerogene Eigenschaften zu besitzen (157).

Vielleicht sind genetische Faktoren an der Entstehung des Carcinoms beteiligt (109). Auch immunologische Gesichtspunkte werden in Betracht gezogen.

Neuerdings konnten im Tumorgewebe virusähnliche Partikel gefunden werden (161). Es ist nicht bekannt, ob sie in den Krankheitsprozeß einbezogen sind.

I. 2. b. Häufigkeit und Altersabhängigkeit

Das Prostatacarcinom steht nach wie vor in der BRD an dritter Stelle der Krebssterblichkeit der Männer (95). Es sterben jedoch viel mehr Männer mit ihrem Prostatacarcinom als an ihm. Jeder vierte Mann über 50 Jahren ist Träger eines Prostatacarcinoms, bei den über 80jährigen sogar jeder zweite. Nur bei ca. 5 % der Betroffenen treten auch klinische Zeichen eines Prostatakrebses auf, der größte Teil der Tumoren ist okkult oder latent (140).

SCOTT (150) fand bei 5000 Sektionen ein histologisch nachweisbares Carcinom in 7 % der Fälle im Alter von 50-60 Jahren, bei 12 % im Alter von 60-70 Jahren und bei 46 % im Alter über 70 Jahren. Eine ähnliche Häufigkeit ergibt sich aus den autoptischen Untersuchungen von LUNDBERG und BERGE (107). Sie konnten in den Jahren 1962 bis 1966 bei 3034 Sektionen 634 Carcinome feststellen; d.h. 20,9 % der Männer - alle waren über 40 Jahre - hatten ein Prostatacarcinom. In einer genaueren Studie aus dem Jahre 1967 fanden dieselben Autoren bei 308 Sektionen 132 Carcinom-Fälle, das entspricht einem Prozentsatz von 42,9. Nur in 16 Fällen war der Tumor bereits intra vitam diagnostiziert worden.

TABELLE 3 gibt die Häufigkeit des Prostatacarcinoms in den verschiedenen Altersstufen wieder. Es zeigt sich dabei, daß das Carcinom im höheren Alter immer häufiger wird.

Alter	Carcinom-Fälle %
40 - 49	4
50 - 59	5
60 - 69	18
70 - 79	32
80 - 90	48
über 90	83
über 80 gesamt	53,8

Nach HIRST und BERGMANN (68):

181 Sektionen, Prostata in Stufenschnitten von 4 mm untersucht. 1954.

Alter	Anzahl der Sektionen		Anzahl		Carcinom-Fälle %	
	a.	b.	a.	b.	a.	b.
bis 60	490	41	28	12	5,7	29,3
60 - 69	732	80	108	31	14,8	38,3
70 - 79	1071	104	235	49	21,9	47,1
über 80	741	83	263	40	35,5	48,2
insgesamt	3034	308	634	132	20,9	42,9

Nach LUNDBERG und BERGE (107)

a. 3034 routinemäßig durchgeführte Sektionen. 1962-1966.

b. 308 Sektionen, spezielle Untersuchung der Prostata. 1967.

TABELLE 3: Häufigkeit des Prostata-Carcinoms.

In den letzten Jahren wurde ein Zunehmen der Prostatacarcinome beobachtet (157). So berichten HOHBACH und DHOM (70), daß 1969 im Saarland 6 % der an Krebs erkrankten Männer ein Prostatacarcinom hatten, während es ein Jahr später bereits 8,5 % waren. Es ist allerdings zweifelhaft, ob es sich um eine echte Zunahme der Erkrankung handelt. Vielmehr scheinen im wesentlichen zwei Faktoren für den Anstieg der

Carcinomfälle verantwortlich zu sein. Mit der wachsenden Lebenserwartung wird auch ein Tumor, der für das fortgeschrittene Alter charakteristisch ist, häufiger anzutreffen sein. Zum anderen sind die diagnostischen Methoden erheblich verbessert und verfeinert worden. So haben z.B. in der BRD von Mitte 1971 bis Mitte 1972 ungefähr eine Million Männer von der Krebsvorsorgeuntersuchung Gebrauch gemacht. Bei 6,5 % der untersuchten Personen fanden sich verdächtige Knoten in der Prostata.

Das Prostatacarcinom zeigt eine charakteristische Altersabhängigkeit. Es handelt sich um eine typische Erkrankung des älteren Mannes. Bereits 1926 gab BUMPUS (15) das Durchschnittsalter der Patienten mit einem Prostatacarcinom mit 65 Jahren an. 50 % der Männer waren im Alter zwischen 60 und 70 Jahren.

Auch andere Autoren fanden eine ähnliche Altersverteilung. BUDNIOK und Mitarb. (11) errechneten bei 209 Patienten mit klinisch manifestem Prostatacarcinom im Durchschnitt ein Lebensalter von 68,9 Jahren. Die Altersgruppen von 66-70 und 71-75 Jahren stellten mit 36,8 % bzw. 28,2 % den größten Anteil der Carcinomkranken. Der jüngste Patient war 37 Jahre, der Älteste über 86 Jahre alt.

SZENDRÜI (157) berichtet über ein Patientengut von 430 Fällen. Nur 3 Kranke (0,7 %) waren im Alter unter 40 Jahren, 414 Patienten (96,3 %) waren älter als 50 Jahre. In dieser Statistik sind die meisten Carcinomfälle in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren zu finden. Die Altersverteilung in den beiden letztgenannten klinischen Studien ist aus TABELLE 4 ersichtlich.

Nach BUDNIOK
und Mitarb. (11)

Alter	%
bis 60	6,7
61-70	53,1
71-80	35,9
über 80	4,3
Insgesamt	100,0

Nach SZENDRÖI (157)

Alter	Anzahl der Fälle	%
30-39	3	0,7
40-49	13	3,0
50-59	93	21,6
bis 60	109	25,3
60-69	205	47,7
70-79	104	24,2
über 80	12	2,8
Insgesamt	430	100,0

TABELLE 4: Altersverteilung des Prostatacarcinom.
Klinische Studien.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Häufigkeit des Prostatacarcinoms eine enge Parallele mit dem Lebensalter aufweist. Wenn auch die absoluten Werte in den autoptischen Untersuchungen gegenüber den klinischen Studien höher sind, da das Carcinom in vielen Fällen latent verläuft, und der Tumor nur ein Zufallsbefund bei der Sektion ist, trat dieses charakteristische Verhalten in allen Statistiken deutlich hervor.

I. 2. b. Mikroskopischer Befund

Histologisch zeigt das Prostatacarcinom ein sehr heterogenes Bild. Nach neueren Arbeiter von HOHBACH und DHOM (1972) (70) ergibt sich folgende morphologische Einteilung:

1. Adenocarcinom (hochdifferenziert, wenig differenziert, kribriform, schleimbildend)

2. Anaplastisches Carcinom

3. Plattenepithelcarcinom.

Für die Eingliederung eines Befundes in diese Systematik ist der überwiegende Differenzierungsgrad maßgebend, da oft Zellnester mit unterschiedlicher Struktur innerhalb eines Tumors gefunden werden (70, 108).

Der häufigste Typ ist das Adenocarcinom (91, 101, 164); es findet sich nach SZENDRÖI (1965) (157) in 85 % der Fälle. Das Adenocarcinom ist charakterisiert durch gut ausgebildete, englumige Drüenschläuche, die das Stroma in dichter oder lockerer Anordnung durchdringen. Die glatte Muskulatur kann zerstört werden und das Carcinom in der Umgebung des Abgangs der Urethra flach in die Blase hineinwachsen. Die Drüenschläuche bestehen aus flachem bis kubischem Epithel mit hellen Zellen, deren Zytoplasma optisch fast leer erscheint (12, 70).

Das anaplastische Carcinom läßt dagegen eine drüsige Struktur vermissen. Es wächst in soliden Strängen, Zellhaufen oder verstreutzellig. Häufig finden sich auch im anaplastischen Carcinom hochdifferenzierte, adenocarcinomatöse Bereiche.

Sehr selten ist das Plattenepithelcarcinom. Es geht aus den in die Drüsenlumina hervorragenden Plattenepithelinseln hervor (70, 157).

Einen Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad des Carcinoms und seiner potentiellen Malignität gibt es nach Auffassung vieler Autoren (54, 121, 129, 151, 170). So haben POOL und THOMPSON (129) die Carcinome in 4 Stufen zunehmender Entdifferenzierung eingeteilt und dabei eine Abnahme der 5- bzw. 10-Jahres-Überlebenszeiten gefunden.

Auch andere Autoren haben die unterschiedlichen biologischen Aktivitäten der einzelnen Typen des Prostatacarcinoms bestätigt (2, 4, 38, 65, 99, 123). Danach sollen die dunklen, kleinzelligen, entdifferenzierten, solide wachsenden Formen, die häufiger bei Jüngeren vorkommen sollen, im allgemeinen bösartiger und therapieresistenter sein als die differenzierten tubulo-alveolären Formen mit großen hellen Zellen. Die Annahme, daß das Carcinom bei jüngeren Patienten unter 50 Jahren eine besondere Malignität aufweist, wird von BYAR und MOSTOFI (1969) (18) widerlegt.

LUTZEYER und SCHIFFER (1970) (108) lehnen histologische Kriterien, die auf eine potentielle Malignität hinweisen, ab. Sie begründen ihre Ansicht mit der Tatsache, daß in einem Tumor meist verschiedene Differenzierungsgrade auftreten, und zum anderen das klinische Wachstum und damit die biologische Aktivität nicht immer von der vorhandenen pathomorphologischen Struktur des Carcinoms selbst abhängen.

Die Unterscheidung eines latenten von einem klinisch manifesten Carcinom ist auf Grund histologischer und zytologischer Kriterien nicht möglich (55, 107). Das latente Prostatacarcinom soll "Ruhezeiten" von mehreren Jahren (120, 124) bis zu 20 Jahren (68) haben. Es wird nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit zunehmendem Alter manifest. Ob und wann ein latentes Carcinom sich klinisch manifestiert, läßt sich jedoch nicht voraussagen.

Definitionsgemäß versteht man unter einem latenten Carcinom einen zufällig histologisch nachgewiesenen Tumor, der klinisch völlig symptomlos, rectal nicht tastbar ist und nicht metastasiert hat. Dem latenten Carcinom steht das klinisch manifeste Prostatacarcinom mit seinen verschiedenen Stadien gegenüber (70).

I. 2. b. Stadieneinteilung

Der klinischen Stadieneinteilung des Prostatacarcinoms liegen der Palpations- und Röntgenbefund zugrunde. In Anlehnung an die internationale TNM-Nomenklatur wurde folgende Einteilung vereinbart (70):

Stadium A: Rectal nicht palpables Carcinom; zufällig nach Prostatektomie, transurethraler Resektion (TUR) oder Sektion gefunden.

Stadium B: Rectal palpabler Knoten, auf die Prostata beschränkt.

Stadium C: Harte, fixierte Prostata; der Tumor hat palpatologisch die Prostatakapsel überschritten.

Stadium D: Wie Stadium B bzw. C; Fernmetastasen nachgewiesen.

Die Klassifikation des Prostatacarcinoms wird von vielen Autoren in ähnlicher Weise vorgenommen (49, 148). Bei der Stadieneinteilung nach HARMER (69) gehört zum Stadium D noch als weiteres Kriterium eine Erhöhung der sauren Phosphatasen.

II. Ziel der Arbeit

Die Erkenntnis, daß Androgene das Wachstum der Carcinomzelle der Prostata fördern, ist zwar seit 30 Jahren bekannt, doch hat sich bisher auf dieser Grundlage kein einheitliches Therapiekonzept entwickeln lassen. Das Hauptproblem der Oestrogenbehandlung liegt in der Tatsache, daß nicht alle Carcinome auf eine gegengeschlechtliche Hormonbehandlung ansprechen. Bei einem Teil der Fälle läßt sich diese Oestrogenunempfindlichkeit bereits zu Beginn der Behandlung beobachten, bei anderen Patienten entwickelt sich erst nach einer oft mehrere Jahre dauernden Remission eine sekundäre Resistenz.

Es wäre ein ganz entscheidender Fortschritt auf dem Gebiet der Behandlung des Prostatacarcinoms, wenn man von Anfang an hormonresistente von hormonsensiblen Tumoren unterscheiden könnte. So haben sich in letzter Zeit verschiedene Forschungsgruppen um die Möglichkeit eines Nachweises von Oestrogen- bzw. Androgenrezeptoren im Prostatacarcinomgewebe bemüht. Untersuchungen beim Mammacarcinom sprechen für das Vorhandensein solcher Rezeptoren.

Im Folgenden soll versucht werden, an Hand der Literatur die Wechselbeziehungen zwischen Nebennieren und Gonaden einerseits und dem Prostatacarcinom andererseits darzustellen. Das Ziel der Arbeit ist es, die hormonelle Situation des Prostatacarcinomträgers und die Veränderungen der Hormonausscheidung unter Therapie zu veranschaulichen.

Dabei wird darauf eingegangen, ob sich durch Hormonbestimmungen Rückschlüsse auf den Erfolg einer Behandlung ziehen lassen. Es wird auch zu untersuchen sein, inwieweit ein erneutes Tumorstadium unter Therapie durch Veränderungen im Hormonhaushalt schon frühzeitig, d.h. vor klinischer Manifestierung, erkannt werden kann. Der für die Praxis bedeutsam-

ste Punkt ist die Feststellung, ob die Steroidausscheidung zur Kontrolle des therapeutischen Effektes und zu prognostischen Zwecken verwendet werden kann.

III. Untersuchungen über die Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom

Obwohl schon lange Zeit bekannt ist, daß die Entwicklung und Funktion der Prostata von androgenen Hormonen beeinflusst wird, ist die Rolle der männlichen Geschlechtshormone in der Entstehung eines malignen Tumors der Prostata nicht geklärt.

Klinische Studien und Labor-Untersuchungen von HUGGINS (75, 81, 82, 83) haben gezeigt, daß Wachstum und Ausbreitung eines Prostatacarcinoms von der Stimulation durch körpereigene androgene Steroide abhängig sind. Es konnten jedoch außer der altersgemäßen Verminderung keine wesentlichen Veränderungen in der Hormonproduktion gefunden werden. HUGGINS (81) versuchte die Tumorentstehung in der Prostata bei herabgesetzter hormoneller Aktivität mit einer erhöhten Empfindlichkeit des Prostatagewebes des älteren Menschen zu erklären.

Seit DOBRINER und Mitarb. (1944) (33) wird angenommen, daß der Steroidstoffwechsel beim Carcinom ganz allgemein in quantitativer und qualitativer Hinsicht verändert sei. BIRKE und Mitarb. (1954) (6, 7) vermuteten zwei unterschiedliche Mechanismen. Einmal wurde eine erhöhte Androgenproduktion angenommen, zum anderen ein abnormer Steroidmechanismus.

Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um den Androgenstoffwechsel bei Prostatacarcinom-Trägern zu untersuchen. Die einzelnen Forschungsgruppen kamen dabei zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Die Schwierigkeit bei der Interpretation der gefundenen Werte liegt auch in der Tatsache, daß die Patientengruppen oft nicht vergleichbar sind. Die verschiedensten Parameter wie Stadium der Krankheit, Alter der Patienten und Allgemeinzustand wurden meist nicht be-

rücksichtigt.

So haben TANNER und Mitarb. (1959) (162) gezeigt, daß die 17-Ketosteroidausscheidung eng mit dem Körpergewicht und dem Körperbau korreliert ist. Diese Untersuchung wurde allerdings bei gesunden jungen Männern durchgeführt. MARMORSTON und Mitarb. (111) bestätigten 1965 diese Tatsache, konnten aber bei Patienten mit einem Prostatacarcinom keine Beziehung zwischen dem Körpergewicht und dem Androsteronspiegel im Blut finden. Außerdem haben COOKE und Mitarb. 1964 (26) nachgewiesen, daß die 17-Ketosteroidausscheidung bei konsumierenden Krankheiten und Unterernährung beträchtlich erniedrigt ist. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von O'CONOR und Mitarb. (1959) (127). Es ergab sich dabei kein Unterschied in den Hormonwerten im Urin zwischen Carcinom-Trägern und gesunden Vergleichspersonen, nur bei deutlich geschwächten Patienten mit Prostatacarcinom waren die 17-Ketosteroide erniedrigt.

Es bleibt also zu klären, ob sich Veränderungen im Hormonhaushalt finden lassen, die spezifisch für ein Prostatacarcinom sind. Im Folgenden soll eine Zusammenfassung der Untersuchungen des Androgenstoffwechsels bei Patienten mit einem Prostatacarcinom gegeben werden. Es wird dabei auf Hormonbestimmungen im Urin und Blut eingegangen.

III. 1. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten vor Behandlung

III. 1. a. Bestimmungen im Urin

Die ersten Bemühungen, mögliche Veränderungen im Metabolismus der androgenen Hormone beim Prostatacarcinom zu erfassen, führten zur Bestimmung des 17-Ketosteroidgehaltes des Urins.

1935 gelang ZIMMERMANN (183) die quantitative Messung der 17-KS im Harn. Bei dieser nach ihm benannten Reaktion werden die 17-KS auf Grund einer Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung bestimmt. Zu Beginn der vierziger Jahre wurden dann die ersten 17-KS-Untersuchungen bei Prostatacarcinom-Trägern durchgeführt.

1941 maßen SATTERTHWAITE und Mitarb. (145) die 17-KS-Ausscheidung bei Männern mit Prostatacarcinom. Sie fanden bei 8 Patienten im Alter von 54-83 Jahren eine durchschnittliche Ausscheidung von 6.0 mg/24 h (Bereich 3.2 - 12.6 mg/24 h) und bei 6 Patienten im Alter von 63-76 Jahren mit röntgenologisch nachgewiesenen Metastasen einen Wert von 3.7 mg/24 h (Bereich 2.3 - 5.4 mg/24 h). Diese Ergebnisse lagen innerhalb der Grenzen, zwischen denen die 17-KS-Ausscheidungen bei gesunden, älteren Männern schwanken.

Auch SCOTT und VERMEULEN (149) konnten 1942 bei ihren Untersuchungen keine Abweichungen von den Normalwerten für die Gesamtketosteroide feststellen. Bei 10 Patienten im Alter von 47-80 Jahren ergab sich ein Durchschnittswert von 7.62 mg/24 h. Außerdem nahmen SCOTT und VERMEULEN eine Trennung der 17-KS in eine Alpha- und Beta-Fraktion nach der Methode von LANGSTROTH und Mitarb. (1935) (102) vor. Die sog. "Beta-Fraktion" betrug bei 6 Patienten im Alter von 56-80 Jahren im Durchschnitt 7,5 % der Gesamtketosteroide, wobei die Werte zwischen 1 % und 11 % lagen. Dies Ergebnis zeigte keine signifikante Abweichung von den bei gesunden Vergleichspersonen gefundenen Prozentsätzen zwischen 8-15 % (TALBOT und Mitarb. 1940) (160).

1944 untersuchten FRAME und JEWETT (53) die 17-KS-Ausscheidung in quantitativer und qualitativer Hinsicht. Die Autoren maßen die 17-KS-Konzentration im Urin von 11 Patienten mit Prostatacarcinom und verglichen die Ergebnisse mit denen von

8 gesunden Männern im entsprechenden Alter. Sie unterteilten beide Gruppen in 2 Altersklassen und fanden bei den Carcinom-Trägern im Alter vor 53-54 Jahren einen Durchschnittswert von 8.9 mg/24 h und bei der Altersgruppe von 68-85 Jahren 5.0 mg/24 h. Demgegenüber ergab sich bei den gesunden Vergleichspersonen von 50-52 Jahren eine Rate von 11.3 mg/24 h und bei der älteren Gruppe (62-76 Jahre) ebenfalls 5.0 mg/24 h. Die Bereiche, in denen die ausgeschiedenen KS-Mengen schwankten, überschnitten sich. Es ergab sich also kein Unterschied in der Gesamt-KS-Ausscheidung zwischen gesunden Männern und Patienten mit einem Prostatacarcinom.

Um eine qualitative Veränderung in der 17-KS-Ausscheidung zu finden, wurden die Steroide in Alpha- und Beta-Fraktionen unterteilt. Diese Unterscheidung bezieht sich auf die räumliche Konfiguration am C₃-Atom der Steroidkörper. Der Gedanke, daß eine solche Differenzierung von klinischer Bedeutung sein könnte, wurde durch die Beobachtungen von CROOKE und CALLOW (1939) (28) und TALBOT, BUTLER und BERMAN (1942) (160) nahegelegt, die bei Patienten mit einem Nebennierentumor extrem hohe Werte in der Beta-Fraktion fanden. Dieses Ergebnis brachte CALLOW und CALLOW (20, 23) zu der Annahme, daß sich Dehydroepiandrosteron, ein Beta-Metabolit, von den Nebennierenrindensteroiden ableitet und nicht direkt mit der Gonadenfunktion in Zusammenhang steht.

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben sich in der folgenden Zeit mit der Fraktionierung der 17-KS beschäftigt (6, 7, 22, 33, 56, 112). Die Untersucher kamen dabei übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß ca. ein Drittel der ausgeschiedenen 17-KS Androgenmetaboliten sind, die übrigen zwei Drittel leiten sich von den Corticoiden ab.

CALLOW (22) konnte 1939 Aetiocholanolon und Androsteron zu fast gleichen Anteilen aus dem Urin gesunder Männer isolie-

ren. In größerer Menge, aber im gleichen Verhältnis fand er diese beiden Substanzen bei einem Patienten, der mit Testosteron behandelt wurde. Aetiocholanolon und Androsteron schienen also die Endprodukte im Testosteron-Metabolismus zu sein, und aus diesem in ungefähr gleichen Mengen zu entstehen.

FRAME und JEWETT (53) fanden in ihrer Studie (1944) keinen relevanten Unterschied in der Ausscheidung der Beta-Fraktion zwischen Patienten mit und ohne Prostatacarcinom.

Fünf Jahre später veröffentlichten ROBINSON und GOULDEN (137) die Ergebnisse einer weiteren qualitativen Studie der 17-KS-Ausscheidung. Sie legten dabei besonderes Gewicht auf die Fraktionen III, IV und V, die von 3-Beta-Hydroxy-KS DHEA und Epiandrosteron, Androsteron bzw. Aetiocholanolon gebildet werden. Es wurden 6 Patienten mit einem Prostatacarcinom und 18 gesunde Männer im Alter von 11-73 Jahren untersucht. Dabei ergaben sich bei den Prostatacarcinom-Trägern für DHEA und Epiandrosteron 7.7 % (Schwankungsbereich 4.0-16.3 %), für Androsteron 22.4 % (19.0-26.4 %) und für Aetiocholanolon 33.9 % (29.6-37.0 %). Während in der Vergleichsgruppe nur in 3 der 18 Fälle Aetiocholanolon gegenüber Androsteron deutlich erhöht war, fand sich bei der Carcinomgruppe ein konstantes Überwiegen von Aetiocholanolon in allen Fällen. Der Anstieg des Verhältnisses Aetiocholanolon zu Androsteron kann auf verschiedene Weise zustande kommen: 1. Aetiocholanolon wird in absoluter Menge vermehrt ausgeschieden, 2. die Androsteronausscheidung ist vermindert, 3. beide Mechanismen laufen nebeneinander ab.

Vergleicht man die durchschnittliche Tagesausscheidung von Aetiocholanolon und Androsteron bei gesunden Männern und Prostatakranke (Carcinom und Hypertrophie), ergibt sich bei Aetiocholanolon für die beiden Gruppen kein Unterschied (2.0 bzw. 1.9 mg/24 h). Bei Androsteron dagegen übersteigt die

ausgeschiedene Menge bei den gesunden Männern mit 2.2 mg/24 h den Wert von 1.25 mg/24 h bei den Patienten mit Prostata-Hypertrophie bzw. -Carcinom. Dies scheint darauf hinzuweisen, daß eine verminderte Androsteronausscheidung für den relativen Anstieg des Aetiocholanolons verantwortlich ist. Allerdings lag das Durchschnittsalter der gesunden Vergleichsgruppe mit 59 Jahren etwas niedriger als das Alter der Prostata-Kranken mit 65 Jahren. Es bleibt also dahingestellt, inwieweit die gefundene Veränderung eine Aussagekraft besitzt.

1954 berichteten BIRKE, FRANKSSON und PLANTIN (6, 7) über eine großangelegte Studie des Androgenstoffwechsels bei Prostatacarcinom. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Gesamt-KS-Ausscheidung und konnte auf Grund einer Mikrochromatographie nach ZYGMUNTOWICZ (1951) (186) die einzelnen Fraktionen genauer bestimmen. Die Konzentrationen wurden an 3 aufeinander folgenden Tagen im 24-Stunden-Urin gemessen und dann ein Mittelwert errechnet.

Bei einer Gruppe von 12 Patienten im Alter von 53-82 Jahren ergab sich ein Durchschnittswert von 3.5 mg/24 h (Bereich 1.7 - 5.6 mg/24 h), bei weiteren 7 Patienten im Alter von 61-76 Jahren eine mittlere Gesamt-KS-Ausscheidung von 3.4 mg/24 h (Bereich 1.2 - 6.4 mg/24 h). Für Aetiocholanolon plus Androsteron ergab die fraktionierte Darstellung 2.06 mg/24 h bzw. 1.9 mg/24 h. Die 17-KS-werte bewegten sich innerhalb der normalen Grenzen, und die Analyse der einzelnen 17-KS zeigte keinen relativen oder absoluten Anstieg irgendeines Androgenmetaboliten.

BULBROOK, FRANKS und GREENWOOD (13, 14) berichteten 1959 über weitere Untersuchungen der Hormonausscheidung bei Patienten mit einem Prostatacarcinom. Sie bestimmten die 17-KS-

Ausscheidung im 24-Std.-Urin von 18 Patienten im Alter von 66-81 Jahren und verglichen die Werte mit der Ausscheidung bei 22 Patienten ohne Prostatacarcinom im Alter von 60-90 Jahren. Das Durchschnittsalter in beiden Gruppen betrug 75 Jahre. Es wurden über 50 Harnbestimmungen nach der Methode von NORIMBERSKI und Mitarbeiter (1953) (13) durchgeführt. Das Patientengut war sorgfältig ausgesucht. Die Diagnose eines Prostatacarcinoms war in allen Fällen histologisch gesichert, die Patienten nicht vorbehandelt. In der Vergleichsgruppe waren keine endokrinen oder urogenitalen Erkrankungen nachweisbar; es handelte sich durchwegs um Patienten mit kardialen, zerebralen oder pulmonalen Leiden. Es ergab sich kein deutlicher Unterschied in den 17-KS-Ausscheidungen der beiden Gruppen. Außerdem konnten die Autoren bei ihrem Patientengut keinen signifikanten Abfall der 17-KS mit zunehmendem Alter feststellen.

1960 erklärte ZIMMERMANN (185) auf dem 7. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in Homburg, daß sich nach dem jetzigen Erfahrungsstand kaum allgemeine Regeln für die Hormonausscheidungen beim Prostatacarcinom aufstellen lassen. Die 17-KS waren teils erniedrigt, teils praktisch unverändert und teils erhöht, es ließe sich keine Gesetzmäßigkeiten erkennen. Auch reichten nach seiner Ansicht die bisherigen Werte für eine statistische Sicherung nicht aus. In eigenen Versuchen konnte Zimmermann bei der Bestimmung der neutralen 17-KS nach NORIMBERSKI (185) ebenfalls keine signifikanten Veränderungen finden.

BRADSHAW und Mitarb. (8) verglichen in ihrer Studie (1964) die 17-KS-Ausscheidung von Patienten mit Prostatacarcinom, die auf eine Oestrogenbehandlung ansprachen mit derjenigen von Patienten, die keine Besserung zeigten. Die ersten Mes-

sungen wurden vor Behandlungsbeginn vorgenommen. Alle Patienten hatten ein klinisch manifestes Carcinom, was später in allen Fällen bioptisch bestätigt wurde. Patienten, die sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befanden, wurden ausgeschlossen, ebenso solche, die schon früher behandelt worden waren, oder die an einer anderen Krankheit litten, durch die die Ergebnisse beeinflusst werden könnten. Die 17-KS wurden in einem Sammelurin von 4 Tagen bestimmt. In Gruppe 1, die auf eine Therapie schlecht ansprach, waren 10 Patienten im Alter von 54-76 Jahren (Durchschnittsalter 65 Jahre); Gruppe 2 mit gutem Behandlungsergebnis bestand aus 21 Patienten im Alter von 51-75 Jahren (Durchschnittsalter 64 Jahre).

Die Androsteron- und Aetiocholanolonausscheidung war in beiden Gruppen gleich, obwohl die Einzelwerte in einigen Fällen vom Mittelwert erheblich abwichen. In der Gruppe 1 zeigten 4 von 10 Patienten weniger als 0.9 mg/24 h Androsteron plus Aetiocholanolon, in der Gruppe 2 waren es 4 von 21 Patienten, bei denen sich eine so niedrige Ausscheidung von Androgenmetaboliten ergab. In den meisten Fällen überstieg die Aetiocholanolonrate die des Androsteron, allerdings schieden einige Patienten auch gleiche Mengen aus, und bei 2 Männern, beide aus der zweiten Gruppe, ergab sich eine höhere Androsteronausscheidung. Der unterschiedliche Therapieerfolg in den beiden Gruppen ist also nicht mit einer charakteristischen Steroidausscheidung vor Therapiebeginn korreliert.

BRADSHAW und Mitarb. (8) untersuchten weiterhin die Androgenmetaboliten in Abhängigkeit vom Alter ihrer Prostatacarcinom-Kranken. Sie unterteilten das Patientengut in 3 Gruppen im Alter unter 58 Jahren, von 58-67 Jahren und über 68 Jahren. Zwischen diesen Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Steroidausscheidung, nur in der Al-

tersgruppe unter 58 Jahren wurde mehr Androsteron und Aetiocholanolon ausgeschieden als in den anderen Altersstufen. Die Autoren erklärten diesen Befund mit einer höheren testikulären Sekretion von Testosteron, das zu Androsteron und Aetiocholanolon metabolisiert wird. Die größeren Werte könnten aber auch durch eine gesteigerte adrenale Sekretion von Dehydroepiandrosteron und Delta-5-Androstendiol zustande gekommen sein.

SZENDRÜI und Mitarb. (158) bestimmten 1965 die Gesamt-KS nach der Methode von ZIMMERMANN (183) und die 17-KS-Fraktion nach dem papierchromatographischen Verfahren von FEHER, KOREF und HOLLÓ (1962) (41). Dabei wurden 10 gesunde Männer im Alter von 51-71 Jahre (Durchschnittsalter 60.5 Jahre), 5 Leberkranke (51-76 J.; 65.2 J.) und 17 Patienten (52-80 J.; 67.5 J.) mit einem Prostatacarcinom untersucht. Es erschien SZENDRÜI u. Mitarb. zweckmäßig, die hormonellen Verhältnisse bei Prostatacarcinom-Kranken mit den Befunden bei Gesunden und Leberkranken zu vergleichen. Die Autoren wollten feststellen, inwieweit auch eine Leberschädigung neben einer Funktionsstörung der Gonaden und der NNR die 17-KS-Ausscheidung beeinflussen kann. Bei den Carcinom-Trägern in dieser Studie kamen weder in der Anamnese Hinweise auf ein Leberleiden vor, noch fanden sich Anzeichen einer Lebermetastasierung. Umgekehrt lagen bei den Patienten mit Leberzirrhose keine Prostataveränderungen vor.

Die Ausscheidung der Gesamt-KS war bei den Carcinom-Trägern mit 6.3 mg/24 h gegenüber dem Kontrollwert von 9.5 mg/24 h erniedrigt. Die Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung zeigte bei den Prostatacarcinom-Kranken im Verhältnis zu den Vergleichspersonen eine geringe Verminderung, die Abweichung war aber nicht signifikant. Die Aetiocholanolon-Fraktion war bei den Carcinom-Fällen (2.1 mg/24 h) und bei den Gesunden

(2.2 mg/24 h) fast gleich. Eine beträchtliche Erniedrigung war in der Androsteron-Ausscheidung zu beobachten. Gegenüber einem Durchschnittswert von 2.7 mg/24 h bei den Gesunden betrug dieser Wert bei den Prostatacarcinom-Kranken 0.9 mg/24 h. Diesem Ergebnis entsprach die Veränderung des Aetiocholanolon-Androsteron-Quotienten, der von 0.9 bei den gesunden Vergleichspersonen auf 2.6 bei den Carcinom-Trägern anstieg.

Zwischen dem Grad der Erkrankung beim Prostatacarcinom und zwischen der Ausscheidung der Steroide konnten SZENDRÖI und Mitarb. (158) in der vorliegenden Studie keine Korrelation feststellen. Bei dem Vergleich der Steroidausscheidung beim Prostatakrebs mit derjenigen von chronisch Leberkranken, fiel eine Ähnlichkeit auf. Bei den Patienten mit Leberzirrhose war die 17-KS-Ausscheidung ebenfalls erniedrigt (5.9 mg/24 h; Bereich 4.2-9.9 mg/24 h). Für DHEA ergab sich 0.2 mg/24 h (0.1-0.3 mg/24 h) und für Androsteron 2.8 mg/24 h (0.7-3.7 mg/24 h). Das Verhältnis Aetiocholanolon zu Androsteron lag mit 2.8 ähnlich hoch wie bei Carcinom-Kranken.

Eine weitere Untersuchung der Ausscheidung der neutralen 17-KS veröffentlichten MARMORSTON u. Mitarb. 1965 (111). Sie bestimmten die Hormonmetaboliten im Urin von 21 Patienten mit einem Prostatacarcinom und 59 Männern, die klinisch gesund waren. Die Patienten wurden sorgfältig ausgesucht, um eine möglichst gute Übereinstimmung in Allgemeinzustand, Ernährungszustand, Alter, Größe und Gewicht zu erreichen. Das Durchschnittsalter der Carcinomgruppe betrug 70 Jahre (55-85 Jahre), das der gesunden Kontrollgruppe 63 Jahre (50-83 Jahre).

Die Autoren kamen zu folgenden Ergebnissen: Patienten mit einem Prostatacarcinom scheiden weniger Androsteron aus als

klinisch gesunde Personen. Die Androsteron-Ausscheidung sinkt bei den Carcinom-Patienten auf 50-60 % des Androsteron-Spiegels im Urin gesunder Männer gleichen Alters, die Aetiocholanolon-Ausscheidung fällt nur auf 80-90 % des Normalwertes. Dieser Befund zeigt sich auch in einem erhöhten Aetiocholanolon-Androsteron-Verhältnis von 2.17 gegenüber einem Verhältnis von 1.36 bei der gesunden Vergleichsgruppe.

Die Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen sind in den Tabellen 5 und 6 zusammengefaßt.

Autor	17-KS (mg/24 h) Mittelwert	Anzahl d. Pat.	Alter d. Pat. (Jahre)	Stadium der Erkrankung	Bestimmungsmethode nach
SATTERTHWAITE und Mitarb. 1941 (145)	6.0	8	54-83/67	keine Metas.	CALLOW und Mitarb. 1938 (20)
	3.7	6	63-76/70	Metas. nachgew.	"
SCOTT und VEREULEN 1942 (149)	7.62	10	47-80/63	Metas. nachgew.	ZIMMERMANN (modifi- ziert) (183)
DEAN und Mitarb. 1943 (29)	6.1	27	-	-	-
	8.9	9	-	-	-
FRAME und JEWETT 1944 (53)	8.9	3	53-54	-	FRAME 1944 (53)
	5.0	8	68-85	-	"
VALK und OWENS 1954 (171)	-	9	-	fortgeschritten	-
BIRKE und Mitarb. 1954 (6, 7)	3.5	12	53-82/68	-	ZYGMUNTOWICZ 1951 (186)
	3.4	7	61-76/69	-	"
SZENDRÖI und Mitarb. 1965 (158)	6.3	17	56-81/68	-	ZIMMERMANN (183)
GELLER und Mitarb. 1968 (61)	8.52	6	-	Stadium C u. D	DREKTER (37)

TABELLE 5: 17-KS-Ausscheidung bei Patienten mit Prostatacarcinom.

Autor

Autor	A + Ae (mg/24 h) Bereich	Anzahl d. Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Bestimmungs- methode
BIRKE und Mitarb. 1954 (6, 7)	0.9-3.9	12	53-82 ($\bar{x}$ = 68 J.)	Nach ZIGMUNTOWICZ (186)
	0.7-4.0	7	61-76 ($\bar{x}$ = 69 J.)	"
BRADSHAW und Mitarb. 1964 (8)	-	10	54-76 ($\bar{x}$ = 65 J.)	ZIMMERMANNreaktion
	-	21	51-75 ($\bar{x}$ = 64 J.)	+ Chromatographie
	-	7	($\bar{x}$ = 58 J.)	"
	-	16	58-67	"
	-	15	($\bar{x}$ = 68 J.)	"
SZENDRÖI und Mitarb. 1965 (158)	-	17	56-81	-

"Beta-Fraktion"
(% der Gesamt 17-KS)
Bereich Mittelwert

SCOTT und VERMEULEN 1942 (149)	1 - 11	6	56-80	Nach LANGSTROTH und Mitarb. (102)
FRAME und JEWETT 1944 (53)	2.0-9.8	3	53-54	Nach FRAME (53)
	0.7-8.0	8	68-85	"
ROBINSON und GOULDEN 1949 (137)	4.0-16.3	6	-	-

TABELLE 6: a) Ausscheidung von Androsteron (A.) plus Aetiocholanolon (Ae) bei Patienten mit
Prostatacarinom
b) "Beta-Fraktion"

III. 1. b. Bestimmungen im Plasma

Auf Grund der Harnuntersuchungen, die keine signifikanten Veränderungen ergaben, wandte sich das Interesse dem Blutspiegel, der Sekretions- und Produktionsrate des Testosterons zu.

Die Konzentration des Testosterons im Blut hängt ab von der gebildeten Menge und der Halbwertszeit des Hormons, d.h. der Geschwindigkeit, mit der es aus dem Blutkreislauf entfernt, in andere Organe verteilt oder abgebaut und ausgeschieden wird. Die Produktionsrate wiederum setzt sich zusammen aus den Hormonen, die von den endokrinen Drüsen in einer bestimmten Zeit gebildet werden und den Hormonen, die aus im Blut zirkulierenden Vorstufen entstehen (51).

HOLLANDER und HOLLANDER (72) hatten 1958 eine Mikromethode zur quantitativen Bestimmung des Plasmatestosteronspiegels entwickelt, nachdem 1952 WEST und Mitarb. (176) und 1957 LUCAS und Mitarb. (106) die Identifikation von Testosteron aus dem Blut der Vena spermatica beim Hund bzw. beim Menschen gelungen war. HOLLANDER und HOLLANDER maßen den Plasmatestosteronspiegel bei Gesunden und bei Prostatacarcinom-Trägern im Blut der Vena spermatica, konnten aber die Ergebnisse der beiden Gruppen nicht vergleichen, da die Kontrollgruppe aus jüngeren Männern bestand als die Prostatacarcinom-Gruppe und bekannt war, daß die Testosteronkonzentration im Alter abnimmt.

1961 beschrieben FINKELSTEIN u. Mitarb. (48) eine Methode zur Bestimmung von Testosteron im peripheren Blut. Die Messung beruht auf der Tatsache, daß Testosteron durch eine enzymatische Reaktion in Oestradiol und Oestron verwandelt wird (RYAN, 1959 (143)). Diese beiden Komponenten können in

extrem kleinen Mengen durch Fluorometrie bestimmt werden. Durch Gabe von ^3H - oder ^{14}C -markiertem Testosteron wird der Anteil der auf diesem Stoffwechselweg entstehenden Metaboliten Oestradiol und Oestron festgestellt. Auf Grund von ^{14}C -Aktivitätsmessungen ergibt sich für Oestradiol ein Prozentsatz von 55 %, bei Fluorometrie rund 55 %. FINKELSTEIN und Mitarb. (48) fanden mit dieser Methode Plasmawerte von 0.2 - 0.4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei gesunden Männern.

KENT und YOUNG (88) untersuchten 1964 den Plasmatestosteronspiegel bei 13 Patienten mit einem Prostatacarcinom im Stadium C oder D. Die Konzentration wurde mittels einer doppelisotopischen Derivat-Methode (BURGER, KENT und KELLIE 1964, (16)) bestimmt. Eine zusätzliche Dünnschichtchromatographie erhöhte die Empfindlichkeit der Messung auf 0.05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Die durchschnittliche Plasmakonzentration betrug in dieser Studie 0.53 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ mit Werten zwischen 0.15 und 1.10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Diese Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für einen erhöhten Testosteronspiegel. Die Werte lagen im Bereich der normalen Streubreite (s. Tab. 1).

ISURUGI (84) fand 1967 bei 5 Patienten (Durchschnittsalter 69 Jahre) mit einem histologisch gesicherten Prostatacarcinom eine Testosteronkonzentration von 0.31 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (Bereich 0.08 - 0.37 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) bei einem Normalwert von 0.52 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (6 Vergleichspersonen, Alter 34 Jahre). Die gefundenen Werte bei den Carcinom-Trägern liegen also erheblich niedriger als in der Studie von KENT und YOUNG (88). Diese unterschiedlichen Befunde könnten durch die Tatsache erklärt werden, daß die Testosteronkonzentration Tagesschwankungen unterliegt (84, 146). Die höchsten Werte werden am Morgen gefunden, die niedrigsten abends. ISURUGI hat diesem Phänomen Rechnung getragen, indem er 3 Blutentnahmen um 9, 17 und 21 Uhr vornahm und daraus einen Mittelwert errechnete.

ISURUGI (84) bestimmte außerdem die Testosteronproduktionsrate, die mit 2,7 mg/24 h erheblich geringer war als bei gesunden Testpersonen (8,6 mg/24 h). Diese extrem niedrigen Werte könnten allerdings durch das wesentlich höhere Alter der Carcinom-Patienten und deren geschwächten, unterernährten Zustand zustande gekommen sein. Außerdem war auch die metabolische Clearance für Testosteron erheblich herabgesetzt, die der Bestimmung der Produktionsrate zusammen mit der Plasmakonzentration zugrunde lag. Inwieweit also eine erniedrigte Testosteronproduktion beim Prostatacarcinom angenommen werden darf, bleibt dahingestellt. Die Feststellung aber, daß keine erhöhte Testosteronproduktion vorliegt, steht im Einklang mit den früheren Beobachtungen von FRAME und JEWETT (1944) (53), BULBROOK und Mitarb. (1959) (13, 14) und MARMORSTON und Mitarb. (1965) (111).

GELLER u. Mitarb. (61) fanden 1968 bei 9 Patienten im Stadium IV und 2 Patienten im Stadium III einen Plasmatestosteronspiegel von 0,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Dieser relativ hohe Wert ergab sich durch eine einzige Blutentnahme zwischen 9 und 10 Uhr. Er liegt trotzdem noch im normalen Schwankungsbereich der Testosteronkonzentration.

In einer weiteren Studie von YOUNG und KENT (1968) (182) finden sich nach den verschiedenen Stadien des Prostatacarcinoms aufgeschlüsselte Werte für die Plasmatestosteronkonzentration. Bei 15 Patienten im Alter zwischen 51 und 86 Jahren im Stadium C lag der Durchschnittswert bei 0,51 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (0,24-1,10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$), bei 13 Patienten (Alter 55-82 J.) im Stadium D ergaben sich 0,31 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (0,15-0,81 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). Der Testosteronspiegel der Patienten im Stadium C zeigte keinen wesentlichen Unterschied zum Durchschnittswert von 0,56 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, der bei 35 gesunden Männern im Alter von 51-86 Jahren gefunden wurde. Dagegen kann das Ergebnis bei

den Patienten im Stadium D als signifikante Abweichung zum Normalbefund gewertet werden. Da KENT und ACONÉ 1966 (89) feststellten, daß der Plasmatestosteronspiegel ungefähr bis zum neunten Lebensjahrzehnt konstant bleibt, können die Konzentrationsschwankungen nicht mit Altersdifferenzen erklärt werden.

AIDER und Mitarb. (1968) (3) bestimmten den Plasmatestosteronspiegel von 9 Patienten im Alter von 65-84 Jahren, bei denen ein Carcinom histologisch gesichert war. 4 Patienten befanden sich im Stadium A, 2 Patienten im Stadium B, 1 Patient im Stadium C und 2 Patienten im Stadium D. Die gefundenen Testosteronwerte zeigten mit einem Durchschnittswert von $0.725 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ keinen signifikanten Unterschied zu einem Normalwert von $0.69 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei 59 gesunden Männern im Alter von 17-60 Jahren.

Zwei Jahre später veröffentlichten MACKLER und Mitarb. (1970) (110) die Ergebnisse ihrer Untersuchungen des Plasmatestosteronspiegels. Sie bestimmten die Testosteronkonzentrationen im Blut von 41 Männern mit einem Prostatacarcinom im Stadium C oder D nach der kompetitiven Eiweiß-Bindungsmethode von LIBERTI und Mitarb. (104).

In 32 Fällen ergab sich ein Plasma-Testosteron-Spiegel, der um $0.62 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ schwankte. Dieser Wert entsprach etwa der Plasmakonzentration von Testosteron bei gesunden Männern ($0.562 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; 50 Vergleichspersonen).

Allerdings fanden MACKLER und Mitarbeiter bei 9 von 41 Patienten auch extrem niedrige Plasmatestosteronspiegel. Der Durchschnittswert lag bei $0.11 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Ähnlich geringe Plasmatestosteronkonzentrationen hatten auch YOUNG und KENT 1968 (182) bei ihrem Patientengut gefunden.

1971 untersuchten FRICK u. Mitarb. (57) erneut die Frage, ob Patienten, die an einem Prostatacarcinom leiden, einen höheren Plasmatestosteronspiegel bzw. einen erhöhten Androgenmetabolismus haben. Sie wandten ein radioimmunologisches Verfahren auf dem Prinzip der kompetitiven Eiweißbindung an. Diese Methode zur Plasmatestosteronbestimmung hat mit 100 Pikogramm eine hohe Empfindlichkeit, sodaß auch kleinste Mengen relativ exakt gemessen werden können. Es wurden bei 16 Patienten, bei denen ein Prostatacarcinom diagnostiziert worden war, die Plasmawerte bestimmt. Dabei lag der Plasma-gehalt an männlichen Keimdrüsenhormonen höher als der normalen Streubreite beim über 60-jährigen entspricht. Die gemessenen Werte lagen zwischen $0.65 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und $1.5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$.

ROBINSON und THOMAS (1971) (138) bestimmten den Plasmatestosteronspiegel bei 13 Patienten ohne Metastasen, aber histologisch nachgewiesenem Carcinom und 9 Patienten mit Metastasen. Wegen der erwiesenen Tagesschwankungen des Hormonspiegels (146) erfolgte die Blutentnahme nur zwischen 9 und 11 Uhr. Die Testosteronbestimmung wurde nach der Methode von THOMAS (1971) (165) ausgeführt, die Empfindlichkeit betrug $0.01 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Gegenüber einer Kontrollgruppe von 25 gesunden Männern ($< 50 \text{ J.}$: $0.775 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; $> 50 \text{ J.}$: $0.607 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$) ergab sich mit $0.603 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei den Patienten ohne Metastasen keine signifikante Abweichung vom Kontrollwert. Der Testosteronspiegel mit $0.364 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bei den Patienten im Stadium D war demgegenüber beträchtlich erniedrigt.

Die Ergebnisse der Plasmatestosteronuntersuchungen der verschiedenen Arbeitsgruppen sind in Tabelle 7 zusammengefaßt.

Autor	Testosteronkonz. Bereich	ug/100 ml Mittelwert	Anzahl d.Pat.	Alter der Patienten Jahre	Stadium	Bestimmungsmethode
KENT und YOUNG 1964 (88)	0.15 - 1.10	0.53	13	-	C oder D	Double isotopic derivative method nach HUDSON (73, 74)
ISURUGI 1967 (84)	0.25 - 0.37	0.31	5	56-78/69	-	Nach RIONDEL und Mitarb. (136)
GELLER und Mitarb. 1967 (61)	-	0.67	9	-	C oder D	-
GELLER und Mitarb. 1968 (61)	-	0.7	11	-	C oder D	Nach KLIMAN und PETERSEN (61)
ALDER und Mitarb. 1968 (3)	0.47-1.02	0.725	9	64-84/75	A bis D	Nach HUDSON und Mitarb. (73, 74)
YOUNG und KENT 1968 (182)	0.24-1.10	0.51	15	51-86/71	C	Nach BURGER und Mitarb. (16)
MACKLER und Mitarb. 1970 (110)	0.15 - 0.81	0.31	13	52-82/71	D	"
	-	0.62	32	-	C und D	Nach LIBERTI und Mitarb. (110)
	-	0.11	9	-	"	"
FRICK und Mitarb. 1971 (57)	0.65 - 1.5	-	16	-	-	Radioimmunologisches Verfahren (57)
ROBINSON und THOMAS 1971 (138)	-	0.603	13	51-80/69	C	Nach THOMAS (165)
	-	0.364	9	52-78/64	D	"

TABELLE 7: Plasmatestosteronwerte bei Patienten mit Prostatacarcinom.

FEHER, KOREF, SZENDRÖI und CSELLAR (42) bestimmten 1969 Dehydroepiandrosteron-, Androsteron- und Aetiocholanolon-Sulfatester im peripheren Blut von Patienten mit einem Prostatacarcinom. Die Autoren untersuchten 21 Patienten im Alter von 51-81 Jahren und eine Vergleichsgruppe von 11 gesunden Männern im Alter von 48-74 Jahren. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 8 wiedergegeben.

	D µg %		AE µg %		A µg %	
	Bereich	Mittel	Bereich	Mittel	Bereich	Mittel
Prostata Carcinom	3.0-50.0	14.2	3.0-19.2	2.7	3.0-31.8	9.0
Kontroll Gruppe	13.3-65.0	37.5	5.0-17.7	10.6	8.5-32.0	21.7

TABELLE 8: Androgenmetaboliten im peripheren Blut.

Die Studie zeigte also, daß Dehydroepiandrosteronsulfat, der Hauptvertreter der NNR-Androgene, und Androsteron- und Aetiocholanolon beim Prostatacarcinom deutlich erniedrigt sind.

III. 2. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten unter Oestrogentherapie

III. 2. a. Bestimmungen im Plasma

Der Effekt der Oestrogene beim Prostatacarcinom ist gut fundiert. Seit den Untersuchungen von HUGGINS (75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83) versucht man, das Prostatacarcinom durch die Gabe von gegengeschlechtlichen Hormonen zu beeinflussen.

HAMBURGER (64) untersuchte dann 1951 die 17-KS-Ausscheidung bei kastrierten Patienten mit einem Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie und konnte keine Veränderung der Steroidausscheidung feststellen.

Die ersten Ergebnisse einer genaueren Untersuchung der Androgenausscheidung unter Oestrogentherapie wurden 1954 veröffentlicht. BIRKE, FRANKSSON und PLANTIN (7) bestimmten die Gesamt-17-KS und die Fraktionen Androsteron und Aetiocholanolon bei Patienten mit einem Prostatacarcinom, die vor und nach Kastration mit Stilboestrol, einem synthetischen Oestrogen, behandelt wurden. Die 17-KS wurden nach einer modifizierten Methode nach ZYGMUNTOWICZ (7) analysiert, und die Mittelwerte aus dem 24-Std.-Urin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen berechnet. Sieben Patienten erhielten 5 Tage lang 5 mg Stilboestrol, in 4 Fällen wurde die Tagesdosis für weitere 5 Tage auf 30 mg erhöht. Danach wurde eine Orchiektomie durchgeführt, und die Stilboestroltherapie postoperativ fortgesetzt.

Die Autoren kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

1. Die 5 mg Tagesdosis Stilboestrol erniedrigte die 17-KS-ausscheidung um ungefähr 17 %, die Androsteron- plus Aetiocholanolonausscheidung um 34 % (KS: 2.8 mg/24 h; A + Aa: 1.3 mg/24 h).
2. Bei 2 Patienten, die über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, ergab sich keine weitere Erniedrigung der Ausscheidungsraten.
3. Unter der Behandlung mit 30 mg Stilboestrol täglich sanken die 17-KS um 42 %, Androsteron plus Aetiocholanolon sogar um 63 %. (KS: 1.95 mg/24 h; A + Ae: 0.75 mg/24 h).
4. Die nach einer Orchiektomie fortgesetzte Therapie mit 5 bzw. 30 mg Stilboestrol ergab keine zusätzliche Verminderung der Steroidausscheidung (KS: 2.04 bzw. 2.28 mg/24 h; A + Ae: 0.93 bzw. 1.0 mg/24 h).

CARROLL und BRENNAN (1954) (25) bestimmten die neutralen 17-KS bei 15 Patienten im Alter von 55-90 Jahren (Durchschnittsalter 69 Jahre). Die Patienten waren nicht orchiectomiert und erhielten TACE in einer Tagesdosis zwischen 24 und 48 mg. Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 19 und 365 Tagen. Die 17-KS lagen bei einem Durchschnittswert von 11.3 mg/24 h mit einem Bereich von 3.6.26.5 mg/24 h. Bei 3 Patienten, die nach Kastration TACE erhielten, lag die 17-KS-Ausscheidung zwischen 5.5 und 17.7 mg/24 h mit einem Mittelwert von 9.2 mg/24 h. Es zeigte sich keine signifikante Abweichung vor der 17-KS-Ausscheidung unbehandelter Prostatatacarcinom-Träger entsprechender Altersklassen. Es wurden keine nachteiligen Wirkungen auf die NNR festgestellt. Bei 5 Patienten, die unterschiedlich lange unter TACE-Medikation standen, ergab eine Autopsie keine makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen der Nebennierenrinde.

BURT, FINNEY und SCOTT (17) berichteten 1957 über ihre Untersuchungen der 17-KS-Ausscheidung unter Oestrogentherapie. Sie verabreichten den Patienten 3 mg Stilboestrol und maßen die Androgermetaboliten (17-Keto-11-desoxy-Steroide) bei kastrierten und nicht kastrierten Patienten. Bei beiden Patientengruppen fanden sie einen Abfall der Androgenmetaboliten.

BULBROOK, FRANKS und GREENWOOD (1959) (14) untersuchten, welche Veränderungen in der Hormonausscheidung innerhalb der ersten zwei Jahre der Medikation von synthetischer Oestrogen auftraten (5 Patienten, 66-80 Jahre, Durchschnittsalter 73 Jahre). Außerdem wurde in die Studie eine Gruppe von 7 Patienten mit einbezogen, die länger als 5 Jahre mit Oestrogenen behandelt worden waren (Alter 66-73 Jahre, Durchschnittsalter 70 Jahre). Die Hormonspiegel vor Beginn der

Behandlung wurden als Vergleichswerte genommen. Verschiedene synthetische Oestrogene wurden verabreicht: Stilboestrol 15-100 mg/Tag, Dienoestrol 30 mg/Tag oder TACE 36 mg tgl.

Die 17-KS wurden innerhalb einer Woche bei 4 von 5 Fällen vermindert ausgeschieden. Bei 2 Patienten fand sich ca. 70 Wochen nach Therapiebeginn wieder die Ausgangswerte für die 17-KS. Bei den 2 anderen Patienten blieb die 17-KS-Ausscheidung während der Behandlung unverändert niedrig.

In der Langzeitstudie ergab sich ein 17-KS-Spiegel, der sich von dem der ersten Gruppe nicht wesentlich unterschied. Die gefundenen Werte waren vielleicht etwas niedriger, als die Ergebnisse vor Beginn der Therapie. Da aber die Werte von Patient zu Patient ziemlich schwankten, könnte es vielleicht richtiger sein, die individuellen Veränderungen bei der einzelnen Patienten zu beurteilen, als den 17-KS-Durchschnittswert der einzelnen Gruppen. Eine statistische Auswertung dieser Einzelbefunde ist aber bei der relativ kleinen Patientenzahl nicht möglich.

In der Kurzzeitstudie ergab sich ein mittlerer Höchstwert von 5.3 mg/24 h und ein mittlerer niedrigster Wert von 3.9 mg/24 h für die 17-KS-Ausscheidung. In der Langzeitstudie ergab sich bei den Patienten in Remission eine mittlere 17-KS-Ausscheidung von 3.3 mg/24 h. Bei den Patienten, deren Zustand sich verschlechtert hatte, betrug die 17-KS-Ausscheidung 2.4 mg/24 h.

O'CONOR und Mitarb. (128) veröffentlichten 1959 die Ergebnisse einer 1953 begonnenen Langzeitstudie über die hormonalen Veränderungen unter Oestrogen Therapie. Das Vorliegen eines Prostatacarcinoms wurde bei allen Patienten histologisch bestätigt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die Patienten 52 bis 82 Jahre alt. Die 17-KS wurden auf

Grund einer Androgenaktivitätsmessung bestimmt (Methode nach RAKOFF und Mitarb. 1944 (131)). 18 Patienten wurden untersucht, 7 davon waren kastriert; alle erhielten 12.5 mg TACE. Von den 11 nicht operierten Patienten zeigten 6 eine erheblich verminderte Androgenausscheidung. Bei 4 Männern ergab sich manchmal eine erniedrigte Ausscheidung, manchmal war die Veränderung aber auch nicht signifikant. Bei einem Patienten stieg die Androgenaktivität im Urin auf das 2.6 fache an. In der Gruppe der orchiectomierten Patienten zeigten 5 eine deutlich reduzierte Androgenausscheidung; bei 4 von diesen Patienten fand sich ein hoher Ausgangswert in der Androgenausscheidung. 2 Patienten zeigten unter der Hormonbehandlung keine signifikanten Veränderungen.

Die Auswirkungen einer Therapie mit einem Stilbenpräparat (Honvan^R) untersuchten 1963 WELLER, KRUSE und ROTHAUGE (175). Sie bestimmten die 17-KS nach der Methode von ZIMMERMANN (183) und DREKTER und Mitarb. (36) bei kastrierten Patienten mit Prostatacarcinom, die mit täglich 250 mg Diäthyldioxystilbenphosphat behandelt worden waren. Bei 3 von 4 Männern (Alter 60-70 Jahre), die sich 4 Tage vor Untersuchungsbeginn einer Orchiectomie unterzogen hatten, konnte ein Rückgang der 17-KS-Ausscheidung nach der 1. Behandlungswoche festgestellt werden. Am Ende der 3. Woche belief sich die Steroidmenge nur noch auf 40-50 % des Ausgangswertes.

Außerdem konnte nach längerer Therapie mit Honvan eine Leidigzellatrophie nachgewiesen werden. Der auch bei gesunden Männern mittleren Alters am 3. Behandlungstag einsetzende Rückgang der 17-KS-Ausscheidung ist auf eine Einschränkung der Testosteronsekretion der Hoden zurückzuführen. Honvan hemmt die hypophysäre Gonadotropinsekretion und dadurch die Testosteronproduktion der Testes. Bei Männern nach dem 60.

Lebensjahr ist die Abnahme der 17-KS nach Honvar geringer, da in diesem Alter die Testosteronsekretion der Keimdrüsen physiologischerweise nur noch etwa ein Viertel der normalen Sekretion ausmacht.

JÖNSSON (85) berichtete 1963 auf der 20. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie über die Erfahrungen mit Estradurin, einem Polyoestradiolphosphat, das sich durch große Stabilität auszeichnet und nur langsam und kontinuierlich freigesetzt wird. Bei 47 Patienten wurden nähere Steroidanalysen vorgenommen. Die verabreichte Estradurindosis betrug 80-120 mg pro Monat. Die Ausscheidung von 17-KS oder Androsteron oder Aetiocholanolon wurde dadurch nicht signifikant gesenkt. Auch bei Erhöhung der Estradurindosis auf monatlich 160-200 mg war der Abfall der Steroide unbedeutend. Die folgende Orchiektomie zeigte dagegen eine signifikante Abnahme der 17-KS, wie auch der Androsteron- und Aetiocholanolon-Ausscheidung. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß Estradurin ein sehr schwacher Gonadotropinhemmer ist. Möglicherweise wirkt Estradurin nicht über eine Hemmung der Hypophyse, sondern durch direkte Beeinflussung der enzymatischen Vorgänge in den Prostata-Zellen. Die guten klinischen Erfolge und die Tatsache, daß auch Patienten mit initial niedrigem Androgenauscheidungen auf Estradurin gut ansprachen, legen den Schluß nahe, daß dieses Präparat direkt auf die Carcinom-Zellen wirkt.

BRADSHAW und Mitarb. (1964) (8) bestimmten die 17-KS vor und nach Behandlung mit Stilboestrol und versuchten zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem 17-KS-Muster eine Relation herzustellen. Sie unterteilten ihr Patientengut in 2 Gruppen:

1. Patienten, die an ihrem Prostatacarcinom starben und weniger als 25 Monate auf die Therapie ansprachen.

2. Patienten, die 24 - 40 bzw. mehr als 40 Monate auf die Therapie ansprachen.

Bei drei Patienten der erster Gruppe zeigte sich ein Absinken der Androsteron- und Aetiocholanolon-Ausscheidung. Bei zwei Patienten, die bereits vor Therapiebeginn einen niedrigen Androsteron- bzw. Aetiocholanolon-Spiegel aufwiesen, ergab sich ein geringer Anstieg bzw. Abfall. Bei dieser Gruppe konnte also weder eine mangelhafte Unterdrückung der testikulären Androgensekretion noch ein erneuter Anstieg gefunden werden.

Die Patienten der zweiten Gruppe zeigten einen beträchtlichen Abfall der Androsteron- und Aetiocholanolon-Ausscheidung. Bei 17 Patienten ergab sich eine durchschnittliche Androsteron-Ausscheidung von 0.30 mg/14 h (Ausgangswert 0.90 mg/24 h) und für Aetiocholanolon ein Wert von 0.57 mg/24 h (Ausgangswert 0.96 mg/24 h). Die individuellen Veränderungen der Androgenmetaboliten waren zwar unterschiedlich, aber nicht signifikant. So zeigten drei Patienten einen unveränderten bzw. leicht erhöhten Wert für Aetiocholanolon und Androsteron. Ein Ausbleiben des Absinkens der Androgenmetaboliten schließt also ein gutes Ansprechen auf die Therapie nicht aus. Es konnte keinerlei Relation zwischen dem Verhalten der Hormonausscheidung und dem Erfolg oder Mißerfolg einer Hormonbehandlung gefunden werden.

Die Tabellen 9 und 10 zeigen die Ergebnisse der verschiedenen Studien über die Ausscheidung der 17-KS und der Fraktionen Androsteron und Aetiocholanolon unter Oestrogentherapie.

Autor	17-KS (mg/24 h) Bereich	Mittel- wert	Art der Behandlung	Anzahl d.Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Bestimmungs- methode
DEAN und Mitarb. 1943 (29)	-	5.4	Oestrogentherapie	9	-	-
BIRKE und Mitarb. 1954 (6, 7)	1.0-6.0	2.8	5 Tage 5 mg Stilboe.	7	61-76 $\bar{x}$ = 69	Nach ZYGMUNTO- WICZ (186)
	0.8-3.3	1.95	+ 5 Tg. 30 mg Stilb.	4	61-76 $\bar{x}$ = 70	"
	0.9-3.5	2.04	Kastr. + 5 mg Stilb.	7	53-75 $\bar{x}$ = 66	"
	1.2-5.2	2.28	Kastr. + 30 mg Stilb.	7	60-82 $\bar{x}$ = 69	"
CARROLL und BRENNAN 1954 (25)	3.6-26.5	11.3	24-48 mg TACE tgl. Dauer 19-365 Tage	15 ^a	55-90 $\bar{x}$ = 69	Nach HAWK (25)
	5.5-17.7	9.2	Kastr. + 24-180 mg TACE Dauer 150-180 Tage	3 ^b	57-80 $\bar{x}$ = 67	"
BULEROOK und Mitarb. 1959 (14)	3.9-5.3	-	Oestrogene 2 Jahre	5	66-80 $\bar{x}$ = 73	Nach NORVM- BERSKI (14)
	-	3.3	Oestrogene 5 Jahre	7	66-73 $\bar{x}$ = 70	"
	-	2.4	"	2	-	"
KLOSTERHALFEN 1962 (94)	3.0-6.1	4.8	Oestrogene 3-5 Jahre	4	64-72 $\bar{x}$ = 67	-

TABELLE 9: 17-KS-Ausscheidung bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie.

a: 2 Pat. Stadium C
13 Pat. Stadium D

b: 2 Pat. Stadium C
1 Pat. Stadium D

Autor	Ae + A (mg/24 h) Bereich	Mittel- wert	Art der Behandlung	Anzahl d. Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Bestimmungs- methode
BIRKE und Mitarb. 1954 (6, 7)	0.4 - 2.5	1.3	5 mg Stilb./ 5 Tage	7	$\bar{x} = 69$	Nach Zygmur- towicz (186)
	0.3 - 1.2	0.75	+ 30 mg Stilb./ 5 Tage	4	$\bar{x} = 70$	"
	0.4 - 1.6	0.93	Kastr. + 5 mg Stilb.	7	$\bar{x} = 66$	"
	0.3 - 2.4	1.0	Kastr. + 30 mg Stilb.	7	$\bar{x} = 69$	"
BRADSHAW und Mitarb. 1964 (8)	-	0.87	Stilboestrol	17	-	Nach ZIMMER- MANN (183,
	0.1 - 0.7	0.4	"	5	-	"

TABELLE 10: Ausscheidung von Aetiocholanolon (Ae) plus Androsteron (A) bei Patienten mit Prostatacarcinom.

III. 2. b. Bestimmungen im Plasma

Da die Therapie beim Prostatacarcinom darauf ausgerichtet ist, die Androgenproduktion, besonders der Testes, zu unterdrücken, und die neutralen 17-KS sowohl von testikulären als auch von adrenalen Steroiden abstammen, hat man versucht, den Plasmatestosteronspiegel als genaueren Indikator der hormonalen Veränderungen unter einer Hormontherapie zu benutzen.

YOUNG und KENT (182) untersuchten 1968 den Plasmatestosteronspiegel bei Prostatacarcinom-Trägern nach Behandlung mit 5 mg Diethylstilboestrol tgl. oder Oestrogengaben nach Kastration. Bei 6 Patienten im Alter von 51-86 Jahren ergab sich ein Plasmatestosteronspiegel von 0.06 bis weniger als 0.05 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Dieser deutlich erniedrigte Spiegel zeigte während der Beobachtungsdauer (ca. 2 Jahre) keinen sekundären Anstieg.

23 Patienten wurden der kombinierten Therapie unterzogen. Auch in dieser Gruppe ergab sich ein signifikanter Abfall des Plasmatestosteronspiegels. Bei keinem der Patienten konnte während der Behandlungsdauer ein Wiederanstieg des Plasmatestosteronspiegels gefunden werden. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmatestosteronspiegels und dem Erfolg der Therapie entdeckt.

ALDER und Mitarbeiter (1968) (3) berichteten über die Ergebnisse der Plasmatestosteronbestimmungen bei 9 Patienten im Alter von 65-84 Jahren. Die Oestrogen Therapie wurde mit 90 mg Stilboestrol pro Tag für die Dauer von 7 Tagen begonnen und mit einer Erhaltungsdosis von 30 mg/Tag fortgesetzt.

Bereits nach einem Tag war die durchschnittliche Plasma-Testosteronkonzentration um 37 % gefallen, nach 2 Tagen um

48.5 %, nach 2-3 Wochen um 57.2 % des Ausgangswertes vor Beginn der Behandlung (absolute Werte s. Tabelle 11). Vier Pat. wurden bis zu 37 Wochen lang beobachtet. Es fanden sich beträchtliche Schwankungen des Testosteronspiegels. In einem Fall stiegen die Werte nach 3 Wochen wieder an.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Untersuchungen von COPPAGE und COONER 1965 (27) und HUDSON und Mitarb. 1967 (74), die eine ähnliche Erniedrigung des Testosteronspiegels durch Oestrogene fanden.

Im Zusammenhang mit einer großangelegten Studie der VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP (MEL-LINGER und Mitarb., 1967 (121)), die bei Patienten mit einem Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie ein deutliches Ansteigen kardiovaskulärer Komplikationen und Todesursachen beobachteten, untersuchten MACKLER und Mitarb. (1970) (110) die Auswirkungen unterschiedlicher Dosen Diethylstilboestrol auf den Plasmatestosteronspiegel.

Bei 5 Patienten ergab sich bei Verabreichung von 5 mg Diethylstilboestrol (DES) täglich nach 2 Tagen ein Plasmatestosteronspiegel von $0.19 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die Testosteronkonzentration war damit gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Therapie um 72 % gesunken.

Eine andere Gruppe von 8 Patienten erhielt täglich 1 mg DES. Hier zeigte sich nach 7 Behandlungstagen mit $0.08 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ eine Verringerung des Plasmatestosteronwertes um 80 %.

Es ergab sich also bei dieser Studie, daß DES in Dosen von 5 mg bzw. 1 mg den Plasmatestosteronspiegel bei Patienten im Stadium C oder D in etwa gleichem Ausmaß senkten.

Auch ROBINSON und THOMAS (1971) (138) gaben einen deutlichen Abfall des Plasmatestosteronspiegels bei ihren Patienten un-

ter Stilboestroltherapie an. Unabhängig von der verabreichten Dosis Stilboestrol (3-300 mg/Tag) sanken die Testosteronwerte - mit einer Ausnahme - auf unmeßbar niedrige Werte (kleiner als $0.01 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Eine Stilboestroltagesdosis von 3 mg erwies sich als genauso wirksam, wie eine Tagesdosis von 300 mg. Diese extrem niedrigen Testosteronwerte ergaben sich bei allen Patienten, gleichgültig, ob sie auf eine Therapie gut ansprachen oder nicht. Nach ca. 6 Monaten fand sich dann ein Anstieg auf einen Wert von $0.03-0.08 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Dieser erhöhte Plasmaspiegel konnte nie vor 2 Monaten beobachtet werden, trat aber nach 6 Monaten in allen Fällen auf. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied in den Plasmawerten der Patienten, die weniger als 6 Monate behandelt worden waren und denen, die länger als 6 Monate unter Stilboestrol standen (kleiner $0.01 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ bzw. $0.46 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

Im Gegensatz dazu machten FRICK und Mitarb. (1971) (57) die Erfahrung, daß trotz Orchiektomie und regelmäßiger Oestrogenapplikation wiederholt relativ hohe Plasmatestosteronwerte auftraten. Sie nahmen an, daß bei diesen Patienten eine periphere Testosteronsynthese aus nicht androgenen Steroiden abläuft, die auch in der menschlichen Prostata-Zelle stattfindet.

Die Plasmatestosteronspiegel während einer Oestrogentherapie sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Autor	Testosteronkonz. (µg/100 ml) Bereich	Mittel- wert	Art der Behandlung	Anzahl der Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Stadium	Bestimmungs- methode
YOUNG und KENT (1968 (182))	0.062- 0.05	-	5 mg DES/ 0-24 Mon.	6	51-86	A bis D	Nach BURGER und Mitarb. (16)
	0.09- 0.05	-	Kastr. + 5 mg DES	23	55-82	B bis D	"
ALDER und Mitarb. 1968 (3)	0.20-0.65	0.45	90 mg Stilb./ 1 Tag	9	64-84	A bis D	Nach HUDSON und Mitarb. (74)
	0.14-0.47	0.37	90 mg Stilb./ 2 Tg.	9	"	"	"
	0.05-0.43	0.32	90 mg Stilb./ 3 Tg.	9	"	"	"
	0.20-0.45	0.31	30 mg Stilb./ 5-12 Tg.	9	"	"	"
	0.18-0.34	0.24	30 mg Stilb./ 15-22 Tg.	9	"	"	"
MACKLER und Mitarb. 1970 (110)	-	0.19	5 mg DES/2 Tage	5	-	C bis D	Nach LIBERTI und Mitarb. (104)
	-	0.03	1 mg DES/7 Tage	8	-	C bis D	"
ROBINSON und Mitarb. 1971 (138)	-	0.01	Stilb. 6 Mon.	12	-	-	-
	-	0.46	Stilb. 6 Mon.	12	-	-	-

TABELLE 11: Plasmatestosteronspiegel bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie.

III. 3. Bestimmung der Androgene und ihrer Metaboliten nach Kastration

III. 3. a. Bestimmungen im Urin

Nachdem der amerikanische Chirurg WHITE 1893 (177) zum ersten Mal eine Kastration bei einem Patienten mit einem Prostatacarcinom durchgeführt hatte, und er dadurch bei der Mehrzahl der Operierten eine Besserung erzielen konnte, spielt die Orchiektomie in der Behandlung des Prostatacarcinoms eine große Rolle. Ungefähr fünfzig Jahre nach Einführung der Kastration in die Therapie des Prostatacarcinoms wurden die ersten Untersuchungen des Androgenstoffwechsels bei kastrierten Patienten vorgenommen. Damals war es nur möglich, die Gesamt-Ketosteroide im Harn zu bestimmen. Qualitative Untersuchungen der 17-KS wurden erst später ausgeführt. Auch der Plasmatestosteronspiegel konnte erst nach der Entdeckung neuerer Bestimmungsmethoden gemessen werden.

1941 veröffentlichten SATTERTHWAITE, HILL und PACKARD (145) ihre Ergebnisse der 17-KS-Untersuchungen bei 10 Patienten mit einem inoperablen Prostatacarcinom nach Orchiektomie. In einem Fall zeigte sich direkt im Anschluß an die Kastration ein geringer Anstieg der 17-KS. Bei den anderen Patienten ergab sich ein Absinken der 17-KS-Ausscheidung um 12-60 % der präoperativen Werte. Zwei Patienten, bei denen die Orchiektomie den größten Erfolg hatte, zeigten eine Verminderung des postoperativen 17-KS-Wertes auf 0.9 mg/24 h (von 2.3 mg/24 h) bzw. auf 6.7 mg/24 h (von 12.6 mg/24 h). Ein Patient erfuhr durch die Kastration keine Besserung. Seine 17-KS-Ausscheidung war von 3.9 mg/24 h nur auf 3.4 mg/24 h gesunken. Bei den übrigen 7 Patienten schien der 17-KS-Abfall nach bilateraler Orchiektomie eng mit einer klinischen Besserung korreliert gewesen zu sein. Die Autoren vermutete-

ten, daß Patienten, die nach Kastration keinen deutlichen Abfall der 17-KS zeigten, durch die Operation kaum eine Remission erfahren würden, und schlugen vor, in diesen Fällen eine Oestrogentherapie zu versuchen.

SCOTT und VERMEULEN (1942) (149) bestimmten die 17-KS-Ausscheidung bei 10 Patienten im Alter von 47-80 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre) während einer postoperativen Phase von 49-233 Tagen (durchschnittliche Dauer 142 Tage). Die niedrigsten postoperativen Werte lagen zwischen 0.4 und 7.4 mg/24 h mit einem Mittelwert von 3.49 mg/24 h. Dieser niedrigste Wert wurde 2-14 Tage nach Orchiektomie gefunden. Im Gegensatz zu SATTERTHWAITE und Mitarb. (145) berichteten SCOTT und VERMEULEN über einen allmählichen Wiederanstieg der 17-KS-Ausscheidung auf höhere Werte als vor der Operation. Nach durchschnittlich 14 Tagen (Schwankungsbreite 7-31 Tage) wurden 17-KS-Werte zwischen 7.3 und 24.4 mg/24 h (Durchschnittswert 13.95 mg/24 h) gemessen.

Außerdem nahmen SCOTT und VERMEULEN (149) eine Trennung der 17-KS in Alpha- und Beta-Fractionen vor. Von 7 untersuchten Patienten sank bei 5 Patienten die Beta-Fraktion. 4 von ihnen wurden lange genug beobachtet, um den postoperativen Anstieg der neutralen 17-KS manifest werden zu lassen. Es konnte jedoch kein postoperativer Anstieg der Beta-Fraktion der 17-KS gefunden werden.

Zwei Jahre später bestimmten FRAME und JEWETT (1944) (53) die 17-KS und deren Beta-Fraktion bei orchiektomierten Patienten. Sie fanden keinen signifikanten Abfall der 17-KS-Ausscheidung nach Kastration. Die Gesamt-KS schwankten 10-24 Monate nach Orchiektomie zwischen 4.8 und 9.7 mg/24 h (Mittelwert 6.6 mg/24 h). Auch der Prozentsatz der Beta-Fraktion war postoperativ nicht verändert, er betrug 1.1 % bis 10 %

(Mittelwert 2.9 %). Diese Werte lagen innerhalb der Schwankungsbreite bei unbehandelten Patienten mit einem Prostatacarcinom.

BIRKE und Mitarb. (1954) (7) maßen die 17-KS-Ausscheidung bei kastrierten Patienten und studierten das postoperative Verhalten der Steroidausscheidung nach verschiedenen Zeitabständen. 2-5 Tage nach Orchiektomie waren bei 12 Männern im Alter von 53-82 Jahren (Durchschnittsalter 68 Jahre) die Gesamt-KS um 45 % und die Aetiocholanolon- und Androsteron-Ausscheidung um 60 % gesunken. Die 17-KS-Ausscheidung betrug in diesem Zeitraum 1.4-3.0 mg/24 h (Mittelwert 1.95 mg/24 h), die Aetiocholanolon- und Androsteron-Ausscheidung 0.3-1.5 mg/24 h (Mittelwert 0.88 mg/24 h).

7 Patienten wurden 1-40 Wochen nach Operation untersucht. Es fand sich nur noch bei 3 Patienten eine reduzierte 17-KS- bzw. Aetiocholanolon- plus Androsteron-Ausscheidung, bei 4 Patienten hatten beide Werte die Höhe der präoperativen Ausscheidung wieder erreicht bzw. überschritten. Die neutralen 17-KS betrugen 3.13 mg/24 h (Bereich 1.2-5.1 mg/24 h), Aetiocholanolon plus Androsteron 1.46 mg/24 h (Bereich 0.4-2.5 mg/24 h). Es zeigte sich also, daß unmittelbar nach der Kastration eine deutliche Abnahme der 17-KS und der Androgenmetaboliten Aetiocholanolon und Androsteron eintrat. Aber innerhalb weniger Wochen waren die Steroide bei 4 von 7 Patienten wieder auf präoperative Werte oder darüber angestiegen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen VALK und OZAR 1955 (172). Sie fanden einen signifikanten Abfall der 17-KS direkt nach Orchiektomie. 72 Stunden nach Operation lagen die Durchschnittswerte bei 6 mg/24 h, das entsprach einem Absinken des KS-Spiegels um durchschnittlich 30 % (Schwankungsbreite

2-80 %). Diesem Abfall der KS folgte ein langsamer, aber stetiger Anstieg der 17-KS-Ausscheidung auf 7.8 mg/24 h. Damit war die mittlere präoperative 17-KS-Ausscheidung von 8.2 mg/24 h schon fast wieder erreicht.

Bemerkenswert scheint der Befund von HELLSTRÖM und Mitarb. (1957) (66), die ihre 33 Patienten mit Prostatacarcinom in 3 Gruppen entsprechend der präoperativen Aetiocholanolon- und Androsteron-Ausscheidung einteilten und zu folgenden Ergebnissen kamen:

1. Lag die Ausscheidung von Aetiocholanolon plus Androsteron vor der Behandlung niedrig, wurde der Wert durch Kastration kaum weiter gesenkt und der klinische Erfolg war gleich Null.
2. Lag die Ausscheidung dieser beiden Fraktionen etwas höher, und sank sie nach der Orchiektomie auf etwa die Hälfte ab, dann war oft ein klinischer Erfolg zu verzeichnen.
3. In der Gruppe mit der höchsten Ausscheidung fiel die Exkretion auf ein Drittel ab, und die Operation hatte den relativ besten Erfolg.

Auf Grund dieser Befunde forderten die Autoren eine fraktionierte Steroidanalyse vor jeder Kastration.

BURT und Mitarb. (17) versuchten 1957 einen Zusammenhang zwischen der Steroidausscheidung und dem klinischen Zustand nach Orchiektomie herzustellen. Bei 5 von 6 Patienten ergab sich ein sofortiger Abfall der Androgenmetaboliten, der mit einer Besserung im Befinden der Patienten verbunden war. Ein Patient erlitt nach 6 Wochen einen Rückfall und starb 10 Monate nach der Operation. Die Verschlechterung im Zustand des Patienten ging parallel mit einem Anstieg der Androgenmetaboliten im Urin. Zwei weitere Patienten, die ebenfalls län-

gere Zeit beobachtet worden waren, zeigten noch 6-7,5 Monate nach Kastration ohne weitere Therapie eine unverändert niedrige Ausscheidung von Aetiocholanolon und Androsteron, und keine Anzeichen einer klinischen Verschlechterung.

Bei diesem relativ kleinen Patientengut fanden die Autoren also eine enge Beziehung zwischen dem Befinden der kastrierten Patienten und ihrer Steroidausscheidung.

Auch BULBROOK, FRANKS und GREENWOOD (1959) (14) konnten eine Korrelation zwischen der 17-KS-Ausscheidung und dem Tumorstadium nach erfolgter Orchiectomie nachweisen. Die 17-KS zeigten bei den 3 untersuchten Patienten im Alter von 66-70 Jahren folgende Veränderungen: Unmittelbar nach der Operation ergab sich ein deutlicher Anstieg der 17-KS-Ausscheidung. Dann fielen die Werte, und nach 14 Wochen war die Steroidausscheidung sehr niedrig. Nach 33-65 Wochen erfolgte ein erneuter Anstieg auf präoperative Werte. Dabei war ein objektiver Rückgang des Tumorstadiums mit einer Unterdrückung der Hormonausscheidung verbunden. Dem späteren Anstieg der Steroide folgte meist ein erneutes Tumorstadium. Dieses Verhalten zeigte sich nur in den ersten 2 Jahren nach Orchiectomie. Bei Patienten, die mehr als 5 Jahre beobachtet wurden, ergab sich keine Korrelation zwischen der Steroidausscheidung und der Tumorstadium. Wegen der geringen Anzahl der Patienten, die diese Studie erfaßte, war jedoch die statistische Aussagekraft gering.

O'CONOR und Mitarb. (1959) (127) fanden nur bei einem von 12 kastrierten Patienten einen vorübergehenden Anstieg der Androgenausscheidung am ersten postoperativen Tag. Die übrigen Patienten zeigten nach der Orchiectomie einen Abfall der biologisch aktiven Androgenmetaboliten im Urin um durchschnittlich 33 %. Die Autoren wiesen auf die Diskrepanz zwi-

schen den Ergebnissen der 17-KS- und der Androgenaktivitätsmessungen hin. Dies konnte allerdings durch die Tatsache erklärt werden, daß nur ein Drittel der Androgene aus den Testes stammen, und daß Androsteron, die biologisch aktivste Komponente, nur ca. 15 % der 17-KS-Ausscheidung beim kastrierten Mann ausmacht.

1963 untersuchten GALLAGHER und Mitarb. (60) die einzelnen Fraktionen der 17-KS bei 15 Patienten mit Prostatacarcinom im Stadium C oder D nach Orchiektomie und beobachteten den weiteren Verlauf der Steroidausscheidung, um den von früheren Arbeitsgruppen gefundenen sekundären Anstieg zu erfassen. Bei allen Patienten fand sich zuerst ein unterschiedlich großer Abfall von Aetiocholanolon und Androsteron. Im Durchschnitt sank die Ausscheidung dieser beiden Metaboliten um 1.2 mg/24 h.

Bei 8 Patienten wurden die Androgen-metaboliten zeitlebens bestimmt. Fünf dieser Patienten zeigten nie eine Steigerung der Steroidausscheidung. Die Dauer der Remission reichte bei diesen Männern von 8-21 Monaten. Bei anderen Patienten mit einem Remissionsstadium von 12-46 Monaten fanden sich während der Beobachtungsdauer erhöhte Androgenausscheidungen. Aber nur bei einem dieser Patienten war der Anstieg der Androgenmetaboliten (bes. Aetiocholanolon) mit einer Verschlechterung im Zusammenhang mit dem Prostatacarcinom verbunden. Bei anderen 2 Patienten ging die Erhöhung der Steroide einem Rückfall voraus oder stand in keiner Korrelation zur Grunderkrankung. GALLAGHER und Mitarb. konnten keine Verbindung zwischen dem postoperativen Abfall der Androgen-metaboliten und dem Erfolg oder Mißerfolg einer Orchiektomie finden.

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind in den Tabellen 12 und 13 zusammengefaßt.

Autor	17-KS (mg/24 h) Bereich Mittel- wert	Zeit nach Kastration	Anzahl d. Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Bestimmungsmethode
CALLOW und CALLOW 1940 (24)	3.1-10.9	7.8	10	-	-
SCOTT und VERNEULEN 1942 (149)	0.4-7.4	3.49	10	47-80 $\bar{x} = 63$	Modifiziert nach ZIMMERMANN (149)
DEAN und Mitarb. 1943 (29)	7.3-19.3	13.95	"	"	
	6.1-7.1	-	17	-	-
FRAME und JEWETT 1944 (53)	4.8-9.7	6.6	5	56-65	Nach FRAME (53)
BIRKE und Mitarb. 1954 (6)	1.4-3.0	1.95	12	53-82 $\bar{x} = 68$	Nach ZIGMUNTOWICZ (186)
	1.2-5.1	3.13	7	60-75 $\bar{x} = 68$	"
VALK und OZAR 1954 (172)	-	6.0	-	-	-
	-	7.8	-	-	-

TABELLE 12: 17-KS-Ausscheidung bei Patienten mit Prostatacarcinom nach Orchiektomie.

Autor	Ae + A (mg/24 h) Bereich Mittelwert	Zeit nach Kastration	Anzahl d. Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Bestimmungs- methode
BIRKE und Mitarb. 1954 (6)	0.3-1.5	2-5 Tage	12	53-82/68 = $\bar{x}$	Nach ZIGMUNTO- WICZ (186)
BRADSHAW und Mitarb. 1964 (8)	0.4-2.5 - 0.4	1-40 Wo. 8 Monate	7 1	60-75/67 = $\bar{x}$ - -	Nach ZIMMER- MANN (184)
<u>"Beta-Fraktion"</u> (% der Gesamt 17-Ks)					
SCOTT und VERMEULEN 1942 (149)	0 - 29	5-103/33 Tg.	7	56-80/66 = $\bar{x}$	Modifiziert nach ZIMMER- MANN (149)
FRAME und JEWETT 1944 (53)	1.1-10.0	10-24 Mon.	5	56-65/ -	Nach FRAME (53)

TABELLE 13: a) Ausscheidung von Aetiocholanolon (Ae) plus Androsteron (A) bei Patienten mit Prostatacarcinom nach Kastration.
b) "Beta-Fraktion"

III. 3. b. Bestimmungen im Plasma

Die Bestimmung des Plasmatestosteronspiegels nach Kastration erfolgte erst wesentlich später als die 17-KS-Messungen im Urin. So fanden 1964 KENT und YOUNG (88) bei 7 Patienten im Stadium C oder D 3 Monate nach Orchiektomie signifikant erniedrigte Plasmatestosteronwerte. Bei 4 Patienten lag die Testosteronkonzentration unter $0.005 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, d.h. unter der Empfindlichkeitsgrenze der Bestimmungsmethode. 3 Patienten zeigten einen Testosteronspiegel von durchschnittlich $0.22 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (Bereich $0.08-0.34 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$).

In einer späteren Studie veröffentlichten YOUNG und KENT (1968) (182) genauere Daten über das postoperative Verhalten des Plasmatestosteronspiegels und versuchten einen Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Kastration und der Testosteronkonzentration im peripheren Blut zu finden. Die Patienten wurden bis zu 5 Jahren beobachtet. In allen Fällen zeigte sich ein deutlicher Abfall der Testosteronwerte bis unter die Empfindlichkeitsgrenze der Untersuchungsmethode, die bei $0.05 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ lag. Die Plasmaspiegel blieben bei allen Patienten konstant niedrig. Bei keinem der Patienten wurde ein Rückfall durch einen sekundären Anstieg der Testosteronkonzentration angekündigt oder begleitet. Die Plasmaspiegel blieben während der Beobachtungsdauer konstant niedrig.

Ähnlich niedrige Plasmatestosteronwerte im Blut fanden MACKLER und Mitarb. (1970) (110) nach Kastration. Sie untersuchten 17 Patienten mit Prostatacarcinom im Stadium C oder D. Testosteron wurde nach einer kompetitiven Eiweiß-Bindungsmethode (LIBERTI und Mitarb. (104)) bestimmt.

Dabei ergab sich bereits am zweiten postoperativen Tag ein durchschnittlicher Plasmatestosteronspiegel von $0.05 \mu\text{g}/100$

ml. Das bedeutete einen Abfall von 81 % gegenüber den präoperativen Werten, die bei 32 Patienten mit unbehandeltem Prostatacarcinom (ebenfalls Stadium C oder D) bei 0.62 µg/100 ml lagen.

Über das weitere Verhalten des Plasmatestosteronspiegels nach der Orchiectomie lagen hier leider keine Angaben vor.

FRICK und Mitarb. (1971) (57) haben bei Patienten, die trotz Kastration und Oestrogentherapie Metastasen entwickelten und deren Zustand sich zunehmend verschlechterte, eine Plasmatestosteronkonzentration gefunden, die im Normalbereich lag. Sie erklärten diesen Befund, der im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien stand, mit einer peripheren Testosteronsynthese aus nichtandrogener Vorstufen.

ROBINSON und THOMAS (1971) (138) fanden bei einer kleinen Gruppe von orchiectomierten Patienten erniedrigte Plasmatestosteronspiegel. Mit einer Methode nach THOMAS (1971) (165) konnten sie Testosteronkonzentrationen bis zu 0.01 µg/100 ml messen. Die ermittelten Werte lagen bei 0.03 µg/100 ml. In diesem Bereich liegen normalerweise die Testosteronwerte bei gesunden Frauen. Diese Ergebnisse stimmten mit denen anderer Arbeitsgruppen überein.

Tabelle 14:

Autor	Testosteronkonz.		Zeit nach Kastration	Anzahl d. Pat.	Alter der Patienten (Jahre)	Stadium	Bestimmungsmethode
	Bereich	Mittel- wert					
KENT und YOUNG 1964 (88)	-	0.05	3 Monate	4	-	C bzw. D	Nach HUDSON und Mitarb. (73)
	0.08 - 0.34	0.22	"	3	-	C bzw. D	"
YOUNG und KENT 1968 (182)	-	0.05	bis 5 Jahre	-	64-80	C: 4 Pat. D: 2 Pat.	Nach BURGER und Mitarb. (16)
	-	0.05	2 Tage	17	-	C und D	Nach LIBERTI und Mitarb. (104)
MACKLER und Mitarb. 1970 (110)	-	0.03	-	-	-	-	-
ROBINSON und THOMAS 1971 (138)	-	0.03	-	-	-	-	Nach THOMAS (165)

TABELLE 14: Plasmatestosteronkonzentration bei Patienten mit Prostatacarcinom nach Kastration.

IV. DISKUSSION

IV. 1. Vergleich der Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei gesunden Männern und Patienten mit Prostatacarcinom

Betrachten wir die Ergebnisse der Hormonbestimmungen der verschiedenen Studien bei Patienten mit einem Prostatacarcinom im Vergleich zu gesunden Männern entsprechender Altersklassen, so läßt sich bisher keine einheitliche Aussage machen.

Bezüglich der 17-KS stellte schon 1941 SATTERTHWAITE und Mitarb. (145) fest, daß zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede bestehen. Auch die Untersuchungen von SCOTT und VERMEULEN (1942) (149) und FRAME und JEWETT (1944) (53) ergaben, daß die 17-KS innerhalb der Normalgrenzen beim älteren Mann liegen. NEUKOMM (126) fand 1951 eine nur wenig verminderte Ausscheidung noch im Bereich des Normalen. BIRKE und Mitarb. (1954) (67), BULBROOK und Mitarb. (1959) (14) und z.T. auch ZIMMERMANN (1961) (185) kamen zu dem selben Ergebnis.

Dagegen haben DINGEMANSE und LAQUEUR (1940) (30), McHENRY und Mitarb. (1947) (117), ROBINSON und GOULDEN (1949) (137), HELLSTRÖM und Mitarb. (1957) (66) und SZENDRÖI und Mitarb. (1965) (158) eine erniedrigte 17-KS-Ausscheidung bei Prostatacarcinom-Trägern beobachtet.

Aber auch eine relativ erhöhte Ausscheidung konnte von einigen Arbeitsgruppen gefunden werden. So haben DEAN (1943) (29), BRENDLER (1948) (9), SPOSITO und PELOSIO (1949) (154), TORTIGUE (1950) (169), De BEAUFOND (1952) (5), FUCHS (1953) (58) und z.T. auch ZIMMERMANN (1961) (185) über höhere 17-KS-Werte bei Patienten mit Prostatacarcinom berichtet.

17-KS-Werte unverändert:	SATTERTHWAITE und Mitarb.	1941	(145)
	SCOTT und VERMEULEN	1942	(149)
	FRAME und JEWETT	1944	(53)
	NEUKOMM	1951	(126)
	BIRKE und Mitarb.	1954	(67)
	BULBROOK und Mitarb.	1959	(14)
	ZIMMERMANN (z.T.)	1961	(185)
	WOJEWSKI	1962	(179)
17-KS-Werte erniedrigt:	DINGEMANSE und LAQUEUR	1940	(30)
	McHENRY und Mitarb.	1947	(117)
	ROBINSON und GOULDEN	1949	(137)
	HELLSTRÖM und Mitarb.	1957	(66)
	SZENDRÖI und Mitarb.	1965	(158)
17-KS-Werte erhöht:	DEAN	1943	(29)
	BRENDLER	1948	(9)
	SPOSITO und PELOSIO	1949	(154)
	TORTIGUE	1950	(169)
	De BEAUFOND	1952	(5)
	FUCHS	1953	(58)
	ZIMMERMANN (z.T.)	1961	(185)

TABELLE 15: Verhalten der 17-KS-Ausscheidungen bei Patienten mit Prostatacarcinom im Vergleich zu Gesunden. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Trägt man die gefundenen 17-KS-Ausscheidungen von Gesunden und Prostatacarcinom-Trägern gegeneinander in einer Graphik auf (siehe ABB. 1), so läßt sich folgendes feststellen:

1. Die Normalwerte der 17-KS schwanken in ganz erheblichem Maße und sind abhängig vom Alter der untersuchten Personen.

2. Die 17-KS-Ausscheidungen bei Patienten mit Prostatacarcinom weisen ebenfalls eine große Streubreite auf. Die gefundenen Werte überschneiden sich mit den Normalbereichen.

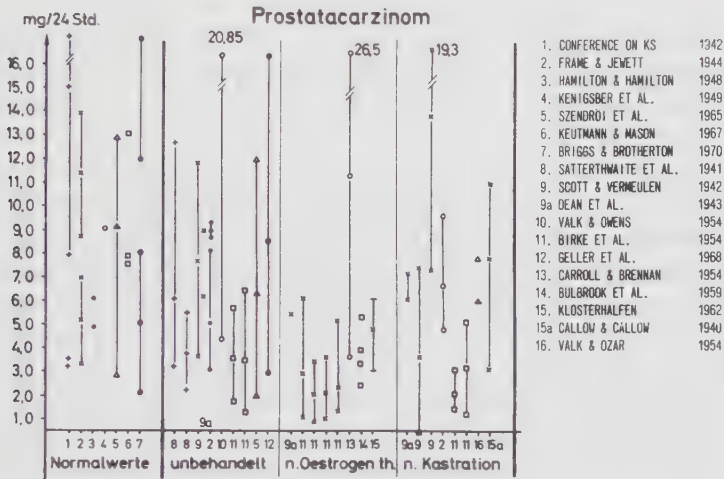


ABB. 1: 17-KS-Ausscheidung gesunder Männer und bei Patienten mit Prostatacarcinom vor und nach Behandlung (Oestrogentherapie bzw. Kastration).

Unter Berücksichtigung von Alter und Allgemeinzustand der Patienten scheint die 17-KS-Ausscheidung nicht merklich gestört zu sein. Erst wenn es bei fortgeschrittenem Krankheitsbild mit ausgedehnter Metastasierung zur Kachexie kommt, findet sich eine Verringerung der 17-KS-Ausscheidung. Daß diese Erniedrigung aber unspezifisch ist, konnte ZIMMERMANN (1961) (185) zeigen. Er fand bei 11 männlichen Carci-

nom-Trägern im Alter von 43-70 Jahren, berechnet auf die Norm des jeweiligen Alters, im Mittel 71 % der zu erwartenden mittleren 17-KS-Ausscheidung. Bei weiteren 14 Patienten ohne Tumordiagnose ergab sich im Durchschnitt ebenfalls nur 72 % der 17-KS-Ausscheidung, wobei eine Insuffizienz der NNR bei diesen Patienten ausgeschlossen worden war. Auch bei dieser Untersuchung zeigten sich große individuelle Schwankungen der 17-KS-Werte. Bei der Carcinomgruppe lagen die 17-KS-Ausscheidungen zwischen 45-115 % und bei der Vergleichsgruppe zwischen 14 % und 182 %.

Nach ZIMMERMANN (1961) (185) wirkt sich die bei Carcinom-Trägern oft vorhandene Verringerung der Harnmenge auf die Steroidausscheidung erst aus, wenn die Urinmengen extrem niedrig werden, sonst bestehen keine Korrelationen. Gegen die Möglichkeit einer ungenügenden Ausscheidung scheint auch die Tatsache zu sprechen, daß HOLLANDER und HOLLANDER (1958) (72) den Bluttestosteronspiegel bei Prostatacarcinom-Kranken im Vergleich zu Kontrollen sehr niedrig fanden, bei gleichzeitig stark herabgesetztem Harnspiegel. Falls eine insuffiziente Ausscheidung vorläge, müßte der Blutspiegel höher sein als normal. SZENDRÖI und Mitarb. (1965) (159) konnten auch bei ihren Patienten mit Prostatacarcinom keine auf eine schlechte Nierenfunktion hinweisenden Symptome beobachten.

Auffällig sind auch die von SZENDRÖI und Mitarb. (1965) (159) gefundenen Ähnlichkeiten der Steroidausscheidung bei Patienten mit einem Prostatacarcinom und derjenigen von chronisch Leberkranken. Eine Verminderung der Gesamt-17-KS kann also auch zu Lasten einer Leberfunktionsstörung bei Carcinom-Trägern gehen. Der teilweise gefundenen Veränderung der Steroidausscheidung liegt nach Ansicht der oben genannten Autoren möglicherweise nicht ausschließlich und in er-

ster Linie eine Störung der Gonadenfunktion zugrunde, sondern auch eine gestörte Abbaufunktion der Leber oder eine verringerte Funktion der Nebennieren.

Es ergibt sich also keine für das Prostatacarcinom charakteristische Veränderung der Gesamt-17-KS-Ausscheidung.

Etwas ergiebigere Aufschlüsse erwartete man sich dann von einer Fraktionierung der neutralen 17-KS. Besonderes Interesse fanden die Fraktionen Aetiocholanolon und Androsteron seit von DOBRINER (1947) (32) angenommen wurde, daß diese Substanzen kennzeichnend für Carcinom seien. Allerdings hatte CALLOW bereits 1939 (22) Aetiocholanolon und Androsteron in ungefähr gleichen Mengen aus dem Harn gesunder Männer isoliert und durch Verabreichung von Testosteron festgestellt, daß es sich um Metaboliten aus dem Testosteronstoffwechsel handeln müsse.

Verschiedene Autoren haben einen Anstieg des Aetiocholanolon-Androsteron-Quotienten über 1 bei Prostatacarcinom-Kranken gefunden (s. Tabelle 16). Bei der Untersuchung, wodurch der Anstieg des Quotienten zustande kommt, fanden die Autoren übereinstimmend einen Abfall der Androsteronfraktion bei unveränderter Aetiocholanolonausscheidung.

Quotient unverändert:	BIRKE und Mitarb.	1954 (6,7)
Quotient erhöht:	ROBINSON und GOULDEN	1949 (137)
	BRADSHAW und Mitarb.	1964 (8)
	SZENDRÖI und Mitarb.	1965 (158)
	MARMORSTON und Mitarb.	1965 (111)
Quotient erniedrigt:	BRADSHAW und Mitarb. (z.T.)	1964 (8)

TABELLE 16: Verhalten des Aetiocholanolon-Androsteron-Quotienten bei Patienten mit Prostatacarcinom im Vergleich zu Gesunden. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Feststellung, daß Androsteron biologisch aktiv ist, während Aetiocholanolon das inaktive Epimer darstellt. Das Absinken der Androsteronfraktion bei Patienten mit einem Prostatacarcinom gegenüber gesunden Vergleichspersonen, würde also bedeuten, daß sich das hormonabhängige Prostatacarcinom in einem Milieu entwickelt, in dem die androgenwirksamen Metaboliten im Urin verringert sind.

BIRKE und Mitarb. (1954) (6, 7) berichteten als einzige Arbeitsgruppe, daß sie bei ihren Untersuchungen der Einzelfraktionen keinen Unterschied in dem Aetiocholanolon-Androsteron-Verhältnis zwischen Prostatacarcinom-Patienten und Gesunden finden konnten. Allerdings liegen in dieser Arbeit auch keine Angaben über die Normalwerte bei gesunden Männern vor.

Auch einen gegenüber der Norm niedrigsten Quotienten fanden BRADSHAW und Mitarb. (1964) (8) bei einer kleinen Anzahl ihrer Patienten. Hier überstieg die Androsteronausscheidung diejenige von Aetiocholanolon.

Trägt man nun die Aetiocholanolon- plus Androsteron-Ausscheidung bei Gesunden und Prostatacarcinom-Trägern gegeneinander auf, so zeigt sich ein deutlich erniedrigter Wert in der Carcinomgruppe (s. ABB. 2). Es finden sich keine Überschneidungen der Normalwerte sowohl mit den Durchschnittswerten als auch mit den Extremwerten bei Prostatacarcinom-Patienten.

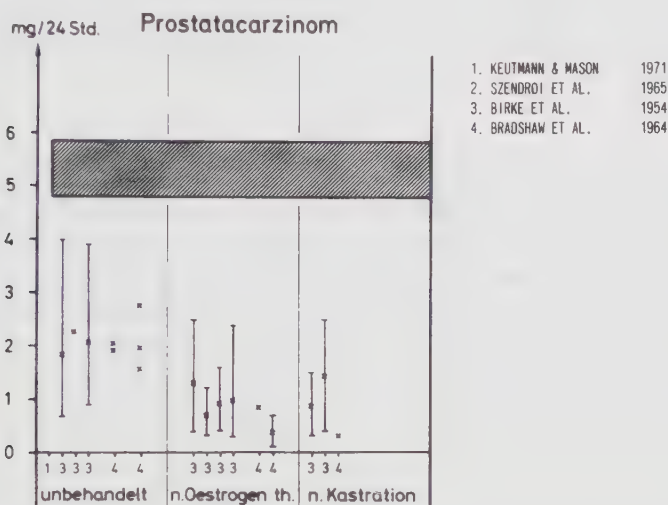


ABB. 2: Ausscheidung von Aetiocholanolon plus Androsteron bei gesunden Männern und Patienten mit Prostatacarcinom vor und nach Behandlung (Oestrogentherapie bzw. Kastration).

(1. KEUTMANN und MASON 1971 (90), 2. SZENDRÖI und Mitarb. 1965 (158), 3. BIRKE und Mitarb. 1954 (6, 7), BRADSHAW und Mitarb. 1964 (8))

Allerdings bleibt die Frage, ob diese Erniedrigung der Aetiocholanolon- plus Androsteron-Ausscheidung spezifisch für das Prostatacarcinom ist, noch unbeantwortet. HERRMANN und Mitarb. (1959) (67) berichteten auch über einen deutlichen Abfall der Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung nach großen Operationen (z.B. Magenresektion etc.). Es besteht also die Möglichkeit, daß unspezifische Streßsituationen einen Abfall der Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung bewirken könnten, und auch der Prostatacarcinom-Patient ist durch seine Krankheit einer solchen Streßsituation ausgesetzt.

Ebenso wie die 17-KS-Werte zeigen auch die Plasmatestosteronspiegel bei Gesunden und bei Prostatacarcinom-Trägern eine große Schwankungsbreite. Es finden sich beim Vergleich der Testosteronwerte (s. Abb. 3) erhebliche Überschreitungen zwischen den Normalwerten und den Plasmatestosteronwerten bei Prostatacarcinom.

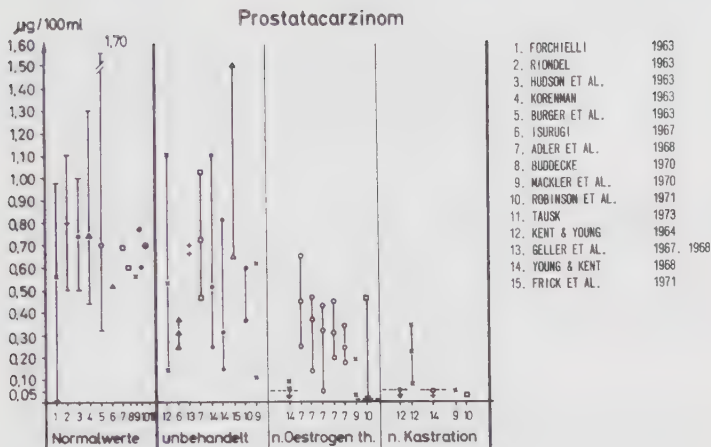


ABB. 3: Plasmatestosteronwerte gesunder Männer und bei Patienten mit Prostatacarcinom vor und nach Behandlung (Oestrogentherapie und Kastration).

Die einzelnen Arbeitsgruppen kamen zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Manche berichteten über einen unveränderten Testosteronspiegel, andere fanden einen erniedrigten Wert, wieder andere eine Erhöhung.

PT unverändert:	KENT und YOUNG	1964	(88)
	ALDER und Mitarb.	1968	(3)
	YOUNG und KENT		
	(Pat. Stad. C)	1968	(182)
	MACKLER und Mitarb. (z.T.)	1970	(110)
	ROBINSON und THOMAS	1971	(138)
	(Pat. Stad. C)		
PT erniedrigt:	ISURUGI	1967	(84)
	YOUNG und KENT	1968	(182)
	(Pat. Stad. D)		
	MACKLER und Mitarb. (z.T.)	1970	(110)
	ROBINSON und GOULDEN	1971	(138)
	(Pat. Stad. D)		
PT erhöht:	FRICK und Mitarb.	1970	(57)

TABELLE 17: Verhalten des Plasmatestosteronspiegels bei Patienten mit Prostatacarcinom im Vergleich zu Gesunden. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Dabei war bei den meisten Untersuchungen der Unterschied zu den Normalwerten nicht signifikant. Nur beim Vorliegen von Metastasen, also im fortgeschrittenem Stadium D, ergab sich eine signifikante Erniedrigung der Plasmatestosteronwerte (138, 182). Andere Autoren, die keinen abweichenden Befund zu den Normalwerten fanden, haben keine Gliederung ihres Patientengutes in Carcinom-Träger mit und ohne Metastasen vorgenommen.

Dieses Ergebnis eines erniedrigten Plasmatestosteronspiegels bei nachgewiesenen Metastasen spiegelt aber vielleicht nur den stark reduzierten Allgemeinzustand der Patienten im Stadium D der Erkrankung wieder und mag in keinem Zusammenhang mit den endokrinen Veränderungen beim Prostatacarcinom stehen.

Insgesamt läßt sich sagen, daß der Plasmatestosteronspiegel bei Patienten mit Prostatacarcinom nicht wesentlich von der Norm abweicht. Lediglich im Stadium D zeigt sich eine deutliche Erniedrigung des Plasmatestosteronwertes. Ob diese Veränderung charakteristisch für das Prostatacarcinom ist, bleibt dahingestellt.

An dieser Stelle sei noch kurz auf Untersuchungen des Testosteronstoffwechsels im Prostatacarcinom-Gewebe hingewiesen. Nach einer Arbeit von LEMON u. Mitarb. (1953) (103) sollte carcinomatöses menschliches Prostatagewebe in vitro zugesetztes Testosteron schneller umsetzen als Gewebe von gutartig hypertrophischer Prostata.

Nach WOTIZ und LEMON (1954) (180) findet im Gewebe von hypertrophischen und carcinomatösen Vorsteherdrüsen ein rascher Abbau von Testosteron zu Androstendion statt.

1963 konnten FARNSWORTH und BROWN (39) und 1970 WILSON und GLOYNA (178) beweisen, daß die menschliche Prostata Testosteron in 5-Alpha-Dihydroxytestosteron umwandeln kann. Dihydrotestosteron findet sich in hoher Konzentration im Kern der Prostatazelle.

ORESTANO und KNAPSTEIN (128) haben 1972 durch Inkubation mit ^3H -Testosteron in Adenom- und Carcinomgewebe den Testosteronmetabolismus überprüft. Nach Inkubationszeiten von 1, 5, 10 und 24 Std. bei 37°C wurden Gewebe und Medium getrennt, und die Steroide isoliert und identifiziert. Sowohl im Carcinomgewebe als auch im Adenom konnte nach jeder Inkubationsperiode ausschließlich Dihydrotestosteron nachgewiesen werden. Es ergaben sich keine qualitativen oder quantitativen Unterschiede in der Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron zwischen normalem Prostatagewebe, Adenom oder Carcinom. Nicht geklärt wurde die Frage, ob die Dihydrote-

stosteronbildung aus Testosteron im Carcinomgewebe mit Entdifferenzierung des Tumors abnimmt.

Nach Ansicht von ORESTANO und KNAPSTEIN (128) kann man auf Grund der gegenüber der Norm kaum veränderten Werte des Plasmatestosteronspiegels, und der Fähigkeit des Carcinomgewebes außer Testosteron, Dihydrotestosteron zu bilden, nicht von einem androgenabhängigem Carcinom sprechen. Ihrer Meinung nach handelt es sich eher um eine maligne Neubildung, welche in einem androgenabhängigem Organ entsteht und daher möglicherweise durch diese Hormone in ihrem Wachstum beeinflusst wird.

IV. 2. Vergleich der Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom vor und nach Oestrogenbehandlung bzw. Orchiektomie

Bei der Untersuchung der 17-KS unter Oestrogentherapie fanden die einzelnen Arbeitsgruppen wieder recht unterschiedliche Ausscheidungen.

Keine Abweichungen gegenüber den Werten bei unbehandelten Prostatacarcinom-Trägern ergaben sich in den Studien von HAMBURGER (1951) (64), CARROLL und BRENNAN (1954) (25), BURT und Mitarb. (1957) (17) und JÖNSSON und Mitarb. (1963) (86).

Dagegen berichteten DEAN und Mitarb. (1943) (29) über einen deutlichen und langanhaltenden Abfall der 17-KS unter Oestrogentherapie. BULBROOK und Mitarb. (1959) (14) fanden nur einen kurzfristigen Abfall der 17-KS-Ausscheidung; bei einer Langzeitstudie beobachteten sie einen Wiederanstieg der 17-KS-Ausscheidung auf die Höhe der Ausgangswerte.

Bei O'CONOR und Mitarb. (1959) (127) ergaben sich unter Oestrogentherapie sowohl unveränderte, als auch erhöhte und

erniedrigte Werte. In dieser Studie zeigte sich bei einer relativ kleinen Anzahl von Patienten ein solch unterschiedliches Verhalten der 17-KS-Ausscheidung mit großen individuellen Schwankungen, daß sich daraus kaum ein allgemein gültiger Schluß ziehen läßt.

17-KS unverändert:	HAMBURGER	1951	(64)
	CARROLL und BRENNAN	1954	(25)
	BURT und Mitarb.	1957	(17)
	O'CONOR und Mitarb.	1959 (z.T.)	(127)
	JÖNSSON und Mitarb.	1963	(86)
17-KS erniedrigt:	DEAN und Mitarb.	1943	(29)
	BULBROOK und Mitarb.	1959	(14)
	BIRKE und Mitarb.	1954	(7)
	BRADSHAW und Mitarb.	1964	(8)
	O'CONOR und Mitarb.	1954 (z.T.)	(127)
17-KS erhöht:	O'CONOR und Mitarb.	1954 (z.T.)	(127)

TABELLE 18: Verhalten der 17-KS-Ausscheidung bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Zu ähnlich unterschiedlichen Ergebnissen kamen die Untersucher bei der Aetiocholanolon- plus Androsteron-Ausscheidung. BIRKE und Mitarb. (1954) (7) und BRADSHAW und Mitarb. (1964) (8) berichteter über erniedrigte Werte, während JÖNSSON 1963 (86) eine gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant veränderte Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung angab.

Ae + A unverändert:	JÖNSSON	1963	(68)
Ae + A erniedrigt:	BIRKE und Mitarb.	1954	(7)
	BURT und Mitarb.	1957	(17)
	BRADSHAW und Mitarb.	1964	(8)

TABELLE 19: Verhalten der Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie. Ergebnisse der einzelnen Studien.

Insgesamt läßt über das Verhalten der 17-KS und der Einzelfraktionen nach Verabreichung von Oestrogenen kein allgemein gültiges Konzept aufstellen (s. ABB. 1 u. 2). Bei den einzelnen Untersuchungen zeigen sich beträchtliche Schwankungen in der 17-KS-Ausscheidung zwischen den verschiedenen Patienten, und auch so große individuelle Schwankungen, daß sich kein signifikanter Unterschied zwischen unbehandelten und behandelten Prostatacarcinom-Patienten ergibt. Lediglich bei der fraktionierten Darstellung der 17-KS zeigen die Fraktionen Aetiocholanolon und Androsteron eine gewisse Tendenz zu erniedrigten Werten unter Oestrogentherapie. Die gefundenen Mittelwerte bei den behandelten Patienten liegen deutlich unter den Mittelwerten vor Beginn der Therapie; die Bereiche, in denen die Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidungen schwanken, zeigen allerdings Überschneidungen mit den Werten der unbehandelten Patienten.

Der Plasmatestosteronspiegel wurde von fast allen Autoren zu Beginn der Oestrogentherapie erniedrigt gefunden. Nur FRICK und Mitarb. (1971) (57) haben wiederholt einen relativ hohen Plasmatestosteronspiegel trotz intensiver Therapie gesehen.

ALDER und Mitarb. (1968) (3) und ROBINSON und THOMAS (1971) (138) fanden nach einem anfänglich abgesunkenen Testosteronwert nach 3 Wochen bzw. 6 Monaten einen konstanten Anstieg des Plasmatestosteronspiegels.

PT unverändert:	FRICK und Mitarb.	1971	(57)
PT erniedrigt:	YOUNG und KENT	1968	(182)
	ALDER und Mitarb.	1968	(3)
	MACKLER und Mitarb.	1970	(110)
	ROBINSON und THOMAS	1971	(138)

Sekundärer Anstieg des PT:

ALDER und Mitarb. 1968: 1 Pat. nach 3 Wochen (3).

ROBINSON und THOMAS 1971: nie vor 2 Monaten, immer nach 6 Monaten (138).

TABELLE 20: Verhalten des Plasmatestosteronspiegels nach Verabreichung von Oestrogenen. Ergebnisse der einzelnen Studien.

Obwohl also die meisten Untersucher zu erniedrigten Testosteronwerten nach Verabreichung von Oestrogenen kamen, zeigen sich bei der graphischen Gegenüberstellung der Plasmatestosteronspiegel vor und nach Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen deutliche Überschneidungen der beiden Konzentrationsbereiche (s. ABB. 3). Zwar imponieren die Testosteronwerte nach Therapie insgesamt niedriger, doch finden sich auch vor Behandlungsbeginn Konzentrationen, die innerhalb der Schwankungsbreite bei behandelten Patienten liegen.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß die Dosierung der Oestrogene nach wie vor strittig ist. BURT und Mitarb. (1957) (17) konnten zeigen, daß eine Tagesdosis von 30 mg Stilboestrol zweimal so effektiv wie 5 mg Stilboestrol täglich die androgene 17-KS-Ausscheidung senkt. Dagegen ergab sich bei den Untersuchungen von MACKLER und Mitarb. (1970) (110) und ROBINSON und THOMAS (1971) (138) unabhängig von der verabreichten Dosis eine deutliche Erniedrigung des Plasmatestosteronspiegels. Es wurde keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Testosteronabfalls und der Höhe der Oestrogendosis gefunden. ROBINSON und THOMAS (1971) (138) erreichten sogar mit einer niedrigeren Oestrogendosis als ALDER und Mitarb. (1968) (3) eine bessere Reduzierung der Testosteronkonzentration im Plasma. ROBINSON und THOMAS (138) nahmen an, daß bereits eine kleine Menge zugeführten Oestrogens genügt, um die Ausschüttung von LH durch Blockierung der Hypophysen-Hypothalamus-Achse zu bewirken. Schon O'CONNOR und Mitarb. (1959) (127) vermuteten, daß niedrige Oestrogendosen die ICSH- oder LH-Freisetzung aus dem HVL unterdrücken, während hohe Dosen eine Steigerung der Gonadotropinausschüttung verursachen sollten.

Weiterhin soll kurz auf die Wirkung der Oestrogene eingegangen werden.

Nach FERGUSON (1972) (44) gibt es verschiedene Theorien über den Wirkungsmechanismus der verabreichten Oestrogene:

1. Störung des Androgen-Oestrogen-Gleichgewichtes:

- a. Direkte Neutralisation der zirkulierenden Androgene.
- b. Androgenantagonismus im Zielorgan auf extra- oder intrazellulärer Ebene.
- c. Direkte Unterdrückung der Androgenproduktion in den Testes und der NNR.
- d. Indirekte Suppression der androgenen Aktivität via Hypophyse.

2. Nicht-hormoneller, chemotherapeutischer Effekt:
Direkte onkolytische Wirkung auf die Carcinom-Zellen,
wahrscheinlich durch Beeinträchtigung der DNA-Synthese.
3. Stimulierung der natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers:
 - a. Steigerung der Bindegewebsreaktion in der Prostata.
 - b. Erhöhte reticulo-endotheliale Reaktion.

Bereits 1932 hatten MOORE und PRICE (125) zeigen können, daß Oestrogene über eine Hemmung der Gonadotropinsekretion aus dem Hypophysenvorderlappen wirken. Viele andere Autoren haben dies bestätigt: JUNGCK und Mitarb. 1947 (87), GAAREN-STROOM und Mitarb. 1948 (59), GREEP und Mitarb. 1950 (63), SALHANICK und Mitarb. 1952 (144).

Bei der Untersuchung der Einflüsse einer Verabreichung von TACE auf die NNR, konnten CARROLL und BRENNAN (1954) (25) keine makroskopischen oder mikroskopischen Veränderungen feststellen.

Nach Angaber von KLOSTERHALFEN (1962) (94) schädigen Oestrogene in erster Linie das spermiogenetische Epithel der Testes und erst in zweiter Linie die Leydigischen Zellen, die das carcinomfördernde Testosteron bilden. KLOSTERHALFEN (94) konnte nachweisen, daß die Potenz der Leydigzellen, Androgene zu produzieren, trotz jahrelanger Oestrogentherapie erhalten bleibt.

Die therapeutisch verwendeten Oestrogene lassen sich in zwei Hauptklassen einteilen:

1. natürliche Oestrogene, die aus dem Harn von Schwangeren gewonnen werden, und
2. synthetische Präparate.

Die natürlichen Oestrogene besitzen den Vorteil, daß sie eine protrahierte Wirkung haben, und unerwünschte Nebenwir-

kungen nur in verhältnismäßig geringer Anzahl vorkommen. Dafür sind sie teurer und weniger wirksam, als die synthetischen Präparate. Die meisten synthetischen Oestrogene sind bei oraler Verabreichung hoch aktiv, und der klinische Effekt der Therapie kann innerhalb weniger Tage beurteilt werden.

Zur Behandlung des Prostatacarcinoms werden in der Regel diejenigen Präparate bevorzugt, die bei geringer feminisierender Nebenwirkung über eine ausgeprägte tumorhemmende Fähigkeit verfügen. Es werden hauptsächlich synthetische oestrogene Stoffe verabreicht, wie z.B.:

1. Stilbenderivate: Diaethylstilboestrolphosphat als HONVAN,
2. Aethinyloestrodinol als PROGYNON M,
3. Polyoestradiolphosphat als ESTRADURIN,
4. Chlorotrianisen als TACE.

Grundsätzlich ist die minimale wirksame Oestrogenmenge zu verabfolgen, denn die Nebenwirkungen einer Oestrogentherapie sind beträchtlich. Die hormonalen Nebenerscheinungen sind Libidoverlust, Impotenz, Feminisierung und Hitzewallungen. Daneben treten typische psychische Veränderungen auf wie Gereiztheit, Verstimmung, Depressionen. Weiterhin ist regelmäßig eine oft schmerzhaftes Gynäkomastie zu beobachten. Auch gastrointestinale Unverträglichkeiten und Wasserretention sind häufige Begleiterscheinungen der Oestrogentherapie.

Nach Kastration fanden die meisten Arbeitsgruppen eine erniedrigte 17-KS-Ausscheidung sowie eine herabgesetzte Ausscheidung der Androgenmetaboliten Aetiocholanolon und Androsteron (s. Tab. 21 und 22).

Lediglich DEAN und Mitarb. (1943) (29) gab eine teils unveränderte, teils erhöhte 17-KS-Ausscheidung an, und FRAME und

JEWETT (1944) (53) konnten nach Orchiektomie keine Veränderung der 17-KS-Ausscheidung beobachten. BULBROOK und Mitarb. (1959) (14) berichteten als einzige über eine erhöhte 17-KS-Ausscheidung unmittelbar nach Kastration; nach einiger Zeit konnten aber auch sie ein Absinken der 17-KS im Urin feststellen.

17-KS unverändert:	DEAN und Mitarb. (z.T.)	1943	(29)
	FRAME und JEWETT	1944	(53)
17-KS erniedrigt:	SATTERTHWAITE und Mitarb.	1941	(145)
	SCOTT und VERMEULEN	1942	(149)
	BIRKE und Mitarb.	1954	(6)
	VALK und OZAR	1955	(172)
	BURT und Mitarb.	1957	(17)
	BULBROOK und Mitarb.	1959	(14)
17-KS erhöht:	DEAN und Mitarb. (z.T.)	1943	(29)
	BULBROOK und Mitarb. (unmittelbar postoperativ)	1959	(14)

TABELLE 21: Verhalten der 17-KS-Ausscheidung nach Kastration. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Ae + A erniedrigt:	BIRKE und Mitarb.	1954	(6)
	BURT und Mitarb.	1957	(17)
	O'CONOR und Mitarb.	1959	(127)
	GALLAGHER und Mitarb.	1963	(60)
Ae + A erhöht:	O'CONOR und Mitarb.	1959	(127)
	(1 Pat. unmittelbar postop.)		

TABELLE 22: Verhalten der Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung nach Kastration. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Gute Übereinstimmung hinsichtlich der Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung fand sich in den Untersuchungen von BIRKE und Mitarb. (1953) und 1954) (6), BURT und Mitarb. (1957) (17) und GALLAGHER und Mitarb. (1963) (60). Diese Autoren beobachteten ein Absinken dieser beiden Fraktionen nach Kastration um 1.2 bzw. 1.4 mg/24 h (6), 2.0 mg/24 h (17) und 1.2 mg/24 h (60).

Trägt man wiederum die 17-KS-Ausscheidung und die Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung gegen die entsprechenden Werte von unbehandelten Patienten mit Prostatacarcinom auf, so finden sich in beiden Fällen Überschneidungen der Ausscheidungsgebiete. Dennoch läßt sich bei der fraktionierten Darstellung der 17-KS ein deutlicheres Absinken der Werte feststellen, als bei den Gesamt-17-KS. Die Beurteilung der Ergebnisse ist durch die individuellen Schwankungen der Steroidausscheidungen erheblich erschwert, doch scheinen die Differenzen zwischen den prä- und postoperativen Werten signifikant zu sein (s. Abb. 1 und 2).

Von einigen Autoren (s. TABELLE 23 und 24) wird über einen sog. sekundären Anstieg der Gesamt-17-KS und der Fraktionen

Aetiocholanolon und Androsteron berichtet. Die Angaben über den Zeitraum, nach dem dieser Anstieg auf präoperative Werte oder darüber erfolgt, schwanken zwischen 1 Woche und 46 Monaten.

SCOTT und VERMEULEN	1942	ca. 14 Tage	(149)
BIRKE und Mitarb.	1954	1 - 40 Wochen	(6)
VALK und OZAR	1955	1 - 24 Monate	(172)
BULBROOK und Mitarb.	1959	33 - 65 Wochen	(14)

TABELLE 23: Zeitraum, nach dem ein sekundärer Anstieg der 17-KS nach Kastration erfolgt. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

BIRKE und Mitarb.	1954	1 - 40 Wochen	(6)
BURT und Mitarb.	1957	6 Wochen (1 Pat.)	(17)
GALLAGHER und Mitarb.	1963	12 - 46 Monate (z.T.)	(60)

TABELLE 24: Zeitraum, nach dem ein sekundärer Anstieg der Aetiocholanolon-Androsteron-Werte nach Kastration erfolgt. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Im Gegensatz zu diesen Befunden konnten SATTERTHWAITE und Mitarb. (1941) (145) keinen sekundären Anstieg der 17-KS nach Orchiektomie finden. Auch BURT und Mitarb. (1957) (17) und GALLAGHER und Mitarb. (1963) (60) beobachteten, daß bei einem Teil ihrer Patienten der spätere Anstieg der Aetiocholanolon-Androsteron-Werte nach Kastration ausblieb.

GALLAGHER und Mitarb. (1963) (60) hatten die Tatsache, daß nach Orchiektomie eine signifikante Androgenverminderung festgestellt wurde, die später in einem Teil der Fälle nicht mehr nachweisbar war, mit einer unspezifischen Streßwirkung

zu erklären versucht. Dieser Gedankengang wurde nach BIRKE und Mitarb. (1954) (6) unterstützt durch die Tatsache, daß in manchen Fällen die 17-KS-Ausscheidung am ersten postoperativen Tag ansteigt und dann auf Werte abfällt, die niedriger liegen als die präoperativen Werte.

BIRKE und Mitarb. (1954) (6) nahmen an, daß nach Orchiektomie der hemmende Einfluß der Testes via Hypophyse auf die NNR verschwindet, und es zum kompensatorischen Anstieg der adrenalen Androgenexkretion via Gonadotropin kommt. Außerdem machten sie die postoperative Besserung im Allgemeinbefinden der Patienten, die in einer erhöhten Steroidausscheidung durch die NNR resultiert, für den sekundären Anstieg mit verantwortlich.

Nach THELEN (1968) (164) führt ein von der Hypophyse ausgehernder Reiz zur Bildung extragonadaler Steroide, und damit zum Anstieg der 17-KS auf oftmals höhere Werte als vor der Kastration.

Der von manchen Autoren beobachtete sekundäre Anstieg der 17-KS-Ausscheidung ist also wohl nicht spezifisch für das Grundleiden, sondern wird durch andere Faktoren beeinflusst. Nach SZENDRÜI und Mitarb. (1965) (157, 158) ist die Störung des Steroidhaushaltes nicht in erster Linie auf die veränderte Funktion der Gonaden zurückzuführen, sondern seine Ursache ist entweder in der veränderten Funktion der NNR oder einer gestörten Abbaufunktion der Leber zu suchen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der meisten Patienten die androgeneren 17-KS innerhalb 2 Wochen deutlich absinken (FERGUSSON, 1972) (44). Seitdem die Trennung der Gesamt-17-KS in Androgen- und Corticoidmetaboliten möglich ist, besteht weitgehend übereinstimmend die Meinung, daß der sekundäre Anstieg durch eine Hypersekretion von adrenalen Andro-

gener zustande kommt. Diese Ansicht wird bestätigt durch die Tatsache, daß nach bilateraler Adrenalektomie wieder ein deutlicher Abfall der Ausscheidung stattfindet.

Über das Verhalten des Plasmatestosteronspiegels nach Kastration liegen gut Übereinstimmende Befunde vor.

PT erniedrigt:	KENT und YOUNG	1964	(88)
	YOUNG und KENT	1968	(182)
	MACKLER und Mitarb.	1970	(110)
	ROBINSON und THOMAS	1971	(138)
PT unverändert:	FRICK und Mitarb.	1971 (z.T.)	(57)

TABELLE 25: Verhalten des Plasmatestosteronspiegels nach Kastration. Ergebnisse der verschiedenen Studien.

Die Untersucher fanden einen signifikant erniedrigten Plasmatestosteronspiegel nach Orchiektomie. Nur FRICK und Mitarb. (1971) (57) berichteten über Testosteronwerte, die trotz Kastration und zusätzlicher Oestrogentherapie im Normalbereich lagen. Allerdings stammen diese Werte durchwegs von Patienten, die auf die Behandlung nicht ansprachen und bei denen sich unter Therapie Metastasen entwickelten.

Auch nach längerer Beobachtungsdauer konnten die zitierten Autoren bei ihrer Patienten keinen sekundären Anstieg des Plasmatestosteronwertes nach Kastration beobachten.

Bei der Gegenüberstellung der prä- und postoperativen Plasmatestosteronspiegel zeigt sich ein deutlicher Abfall der Werte (s. ABB. 3).

IV. 3. Korrelation zwischen Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen und Erfolg oder Mißerfolg einer Oestrogenbehandlung bzw. Orchiektomie

Verschiedene Autoren haben einen Zusammenhang zwischen der 17-KS-Ausscheidung und dem Zustand des Patienten unter Therapie beobachtet.

So fanden BURT und Mitarb. (1957) (17) bei Patienten, die auf eine Therapie schlecht ansprachen, oder deren Zustand sich verschlechtert hatte, einen höheren Prozentsatz von Androsteron im Verhältnis zum physiologisch neutralen Aetiocholanolon.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von SCOTT (1971) (150) überein. Er fand ebenfalls eine enge Korrelation zwischen dem Aetiocholanolon-Androsteron-Quotienten und dem klinischen Zustand bzw. der Rezidivneigung bei Patienten unter Behandlung. Je höher der Quotient war, d.h. je niedriger die Androsteron-Ausscheidung war, desto besser war der Zustand des Patienten bzw. desto geringer die Rezidivneigung.

BULBROOK und Mitarb. (1959) (13) konnten eine Beziehung zwischen der individuellen Ausscheidung der androgenen 17-KS und dem Ausmaß der Tumoraktivität feststellen. Wenn die anfänglich verminderten 17-KS nach längerer Behandlung wieder anstiegen, lag bei allen diesen Patienten eine fortschreitende Metastasierung vor. Allerdings fanden BULBROOK und Mitarb. (13) nur in den ersten 2 Jahren nach Kastration einen Zusammenhang zwischen dem Rückgang des Tumorwachstums und der Unterdrückung der Hormonausscheidung; nach 5 Jahren oder mehr bestand keine Korrelation mehr.

Auch nach THELEN (1968) (164) besteht zwischen der Steroidausscheidung und dem klinischen Befund eine deutliche Bezie-

hung; eine Zunahme der 17-KS im Harn geht meist mit klinischer Verschlechterung einher. Die 17-KS-Ausscheidung ist demnach ein wichtiger Parameter bei der Beurteilung der Effektivität einer Oestrogentherapie. Nach THELEN (164) ist die zur Wachstumshemmung eines Prostatacarcinoms notwendige Dosis eines Oestrogens durch Kontrolle der 17-KS-Ausscheidung im Harn feststellbar.

Schon SATTERTHWAITE und Mitarb. (1941) (145) hatten vorgeschlagen, Patienten, bei denen nach Kastration kein Abfall der 17-KS eintrat, einer Oestrogentherapie zu unterziehen, da vor der Operation in diesen Fällen keine Besserung zu erwarten sei.

Einen Zusammenhang zwischen dem Verhalten des Plasmatestosteronspiegels und dem Zustand der Patienten unter Oestrogentherapie fanden auch FRICK und Mitarb. (1971) (57). Es ergaben sich häufig deutlich erhöhte Plasmatestosteronwerte, und bei der Untersuchung der Patienten zeigte sich dann eine Verschlechterung und eine fortschreitende Metastasierung.

Autor	Meßgröße	Therapieform
BURT und Mitarb., 1957 (17)	Ae : A	Kastration und/oder Oestrogentherapie
SCOTT, 1971 (150)	Ae : A	Kastration oder Oestrogentherapie
SATTERTHWAITE und Mitarb. 1941 (145)	17-KS	Kastration
BULBROOK und Mitarb. 1959 (13)	17-KS	Kastration (bis 2 J. p.O.)
THELEN, 1968 (64)	17-KS	Oestrogentherapie
FRICK und Mitarb., 1971 (57)	PT	Oestrogentherapie

TABELLE 26: Korrelation zwischen 17-KS-Ausscheidungen bzw. den Einzelfractionen bzw. dem Plasmatestosteronspiegel und dem Erfolg einer Therapie.

Dagegen fanden GALLAGHER und Mitarb. (1963) (60), BRADSHAW und Mitarb. (1964) (8), YOUNG und KENT (1968) (182) und ROBINSON und THOMAS (1971) (138) keinen Zusammenhang zwischen der Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen und den Auswirkungen einer Oestrogenbehandlung bzw. einer Orchiektomie.

Autor	Meßgröße	Therapieform
GALLAGHER und Mitarb., 1963 (60)	Ae + A	Kastration
BRADSHAW und Mitarb., 1964 (8)	Ae + A	Oestrogentherapie
YOUNG und KENT, 1968 (182)	PT	Kastration oder Oestro- gentherapie
ROBINSON und THOMAS, 1971 (138)	PT	Oestrogentherapie

TABELLE 27: Keine Korrelation zwischen 17-KS-Ausscheidungen bzw. Einzelfraktionen bzw. Plasmatestosteronspiegel und dem Erfolg einer Therapie.

Erwähnenswert scheinen in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Studie von HELLSTRÖM und Mitarb. (1957) (66). Die Autoren fanden einen klaren Zusammenhang zwischen präoperativen Aetiocholanolon- und Androsteron-Werten und dem Erfolg einer Kastration. Je höher die Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung vor der Operation war, desto besser und anhaltender war der Erfolg der Orchiektomie. Sie forderten deshalb die Einführung der fraktionierten Darstellung der 17-KS vor diesem entscheidenden Eingriff, da sich für Patienten mit einer niedrigen präoperativen Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung kaum eine Besserung durch die Kastration erzielen ließ. Diese Befunde sind aber anscheinend in Vergessenheit geraten, denn es fand sich in der Literatur keine weitere Überprüfung dieser, wie es scheint recht bedeutsamen Ergebnisse.

IV. 4. Zusammenhang zwischen Hormonstoffwechsel und Tumorwachstum

Sucht man trotz der im ganzen gesehen geringfügigen Ergebnisse nach etwaigen Zusammenhängen zwischen Hormonstoffwechsel und Tumorwachstum, so ergeben sich nach BULBROOK (1959) (13) verschiedene Möglichkeiten:

1. Der Zustand eines Gewebes zu Beginn der Erkrankung ist ausschlaggebend. Hormonale Veränderungen, die zur Entwicklung eines Carcinoms geführt haben könnten, könnten mit dem klinischen Manifestwerden bereits wieder verschwunden sein. Es gibt hier möglicherweise eine Parallele zu den Infektionskrankheiten, bei denen offenbar die von Hypothalamus, Hypophyse und NNR gesteuerte, natürliche und unspezifische Widerstandskraft in den ersten wenigen Stunden nach dem Eindringen von Mikroorganismen dafür entscheidend ist, ob aus dem örtlichen Infekt eine später erst klinisch erkennbare Infektionskrankheit wird.
2. Es besteht die Möglichkeit, daß die Gewebe selber empfindlicher reagieren und bereits auf kleinste Verschiebungen des Hormongleichgewichtes ansprechen.
3. Die Ursache könnte auch nicht in den Gonaden mit ihren Sexualhormonen, sondern in der Hypophyse zu suchen sein.

BULBROOK (13) nimmt vor allem die letzte der drei Annahmen als die richtige an.

Nach ZIMMERMANN (1961) (185) werden die Sexualhormone bei dem Problem des Prostatacarcinoms überbewertet. Seiner Ansicht nach sollte das auslösende Agens nicht in den Gonaden, sondern in der Hypophyse zu suchen sein, und zwar in der Nachbarschaft des somatotropen Hormons STH. So könnte eine durch das System Hypothalamus-Hypophyse-NNR bedingte Verschiebung des Hormongleichgewichtes, vielleicht mit einem

nur vorübergehenden Überwiegen von STH, dazu führen, daß ein wie immer gearteter carcinogener Reiz auf ein hormonell empfindlicher gewordenes Organ besonders stark einwirken kann, in dem Sinne, daß die ersten Zellen entarten. Bis die Veränderung klinisch in Erscheinung tritt, braucht die Hormonausscheidung keineswegs mehr abnorm zu sein. Erst wenn der Tumor zu zerfallen beginnt, kann man annehmen, daß körpereigene Zerfallsprodukte (wie die Menkinstoffe bei der Infektion) auftreten, die über Hypothalamus und Hypophyse das Hormongleichgewicht mehr oder weniger verändern.

Versucht man die Ergebnisse der Hormonuntersuchungen beim Prostatacarcinom zu ordnen, so ist dies recht unbefriedigend, weil die Befunde so dürftig und oft widersprechend sind. Es ist nicht einfach, Hormonanalysen auszuwerten. Die verschiedenen Parameter, die berücksichtigt werden müssen, wie Alter, Allgemeinzustand, Stadium der Erkrankung, Leber- und Nierenerkrankungen, wurden schon angesprochen. Mit Einzelergebnissen ist nichts anzufangen. Man muß große Untersuchungsreihen durchführen, um den Größenordnungsbereich zu erkennen, in dem die Ausscheidung schwankt. Brauchbare Schlußfolgerungen können nur erhalten werden, wenn sich die gefundenen Unterschiede statistisch sichern lassen. Bei den meisten Studien ist jedoch die Zahl der untersuchten Patienten sehr klein; nur wenige Arbeiten, wie z.B. die Studie von BULBROOK und Mitarb. (13) umfassen 50 oder mehr Patienten. Zwar ist auch die Einzelbeobachtung als Hinweis wichtig, aber von gesicherten Ergebnissen kann erst gesprochen werden, wenn größere Patientengruppen mit entsprechenden Vergleichspersonen über mehrere Jahre hinweg klinisch und endokrinologisch beobachtet würden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom.
 - a. In der 17-KS-Ausscheidung ergibt sich kein Unterschied zwischen gesunden Vergleichspersonen und Prostatacarcinom-Trägern entsprechender Altersgruppen.
 - b. Eine verringerte Ausscheidung der Androsteronfraktion bei unveränderter Aetiocholanolonausscheidung resultiert in einem erhöhten Aetiocholanolon-Androsteron-Quotienten bei der Carcinomgruppe.
 - c. Der Plasmatestosteronspiegel liegt im Bereich der Norm; eine erniedrigte Testosteronkonzentration tritt nur bei Carcinom-Patienten im Stadium D auf.
2. Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom unter Oestrogentherapie.
 - a. Es ergibt sich keine signifikante Veränderung der 17-KS-Ausscheidung; die Werte sind teils unverändert, teils erniedrigt.
 - b. In der Aetiocholanolon-Androsteron-Fraktion zeigt sich eine erniedrigte Ausscheidung; die Erniedrigung ist teilweise nicht signifikant.
 - c. Der Plasmatestosteronspiegel ist deutlich gesunken; die Erniedrigung der Testosteronkonzentration im Plasma ist signifikant.
3. Ausscheidung und Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom nach Kastration.
 - a. Nach Kastration findet man ein Absinken der 17-KS-Ausscheidung. Ein sekundärer Anstieg wird als nicht

spezifisch für das Grundleiden angesehen.

- b. Auch die Aetiocholanolon-Androsteron-Ausscheidung sinkt deutlich ab. Ein sekundärer Anstieg wird nicht beobachtet.
- c. Der Plasmatestosteronspiegel ist signifikant gesenkt; die gefundenen Werte liegen meist unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der Bestimmungsmethode. Es findet sich kein sekundärer Anstieg der Testosteronwerte.

4. Eine Korrelation zwischen dem Ansprechen auf eine Therapie und der Ausscheidung bzw. Plasmakonzentration von Androgenen bei Patienten mit Prostatacarcinom ist nicht gesichert.

Prognostische Aussagen auf Grund von Hormonbestimmungen sind kaum möglich.

VI. Literaturverzeichnis

- (1) ALBARRAN, J. und Hallé, N.: Ann. des malad. org. génitourin., 2: 113, 1900: Hypertrophie et néoplasies épithéliales de la prostate.
- (2) ALBERTINI, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. G. Thieme, Stuttgart 1955.
- (3) ALDER, A., Burger, H., Davis, J., Dulmanis, A., Hudson, B., Sarfaty, G. und Straffon, W.: Brit. Med. J. 1: 28, 1968: Carcinoma of prostate: Response of plasma luteinizing hormone and testosterone to oestrogen therapy.
- (4) ANDERSEN, Ragnar: Acta Chirurgica Scandinavica, Suppl. 246, Oslo 1959: Carcinoma of the prostate. Clinical observations and treatment.
- (5) BEAUFOND, F.H. de: J. Urol. med. Chir. 58: 163, 1952. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185)).
- (6) BIRKE, G., Franksson, C. und Plantin, L.O.: Acta Endocr. (Kbh) 15, Suppl. 17: 1, 1954: On the excretion of androgens in carcinoma of the prostate. I. The effect of orchiectomy and adrenalectomy.
- (7) BIRKE, G., Franksson, C. und Plantin, L.O.: Acta Endocr. (Kbh) 15, Suppl. 17: 17, 1954: On the excretion of androgens in carcinoma of the prostate. II. Estrogen therapy before and after orchiectomy.
- (8) BRADSHAW, L.R.A., Bagness, I.E., Pyrah, L.N. und Raper, F.P.: Invest. Urolog. 1/5: 466, 1964: A study of steroid excretion in patients with prostatic cancer.
- (9) BRENDLER, H. und Scott, W.W.: J. Urol. 60: 937, 1948: New diagnostic methods in prostatic cancer: I. Investigation of the chromatographic adsorption technique for qualitative analysis of urinary 17-ketosteroids.

- (10) BRIGGS, M.H. und Brotherton, J.: Steroid Biochemistry and Pharmacology. Academic Press London and New York. 1970.
- (11) BUDNIOK, R., Stoll, H.G. und Altvater, G.: Dtsch. Med. Wschr. 80: 143, 1955: Organspezifische Chemotherapie des Prostata-Karzinoms.
- (12) BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie, 438. Verlag Urban Schwarzenberg, 1965.
- (13) BULBROOK, R.D., Franks, L.M. und Greenwood, F.C.: Brit. J. Cancer, 13: 45, 1959: Hormone excretion in prostatic cancer. An attempt to correlate urinary hormone excretion and clinical state.
- (14) BULBROOK, R.D., Franks, L.M. und Greenwood, F.C.: Acta Endocr. 31: 481, 1959: Hormone excretion in prostatic cancer: The early and late effects of endocrine treatment on urinary estrogens, 17-ketosteroids and 17-ketogenic steroids.
- (15) BUMPUS, H.C.: Surgery, Gynecology and Obstetrics 43: 150, 1926: Carcinoma of the prostate. A clinical study of one thousand cases.
- (16) BURGER, H.G., Kent, J.R. und Kellie, A.E.: J. Clin. Endocr. Metab. 24: 432, 1964: Determination of testosterone in peripheral and adrenal venous plasma.
- (17) BURT, F.B., Finney, R.P. und Scott, W.W.: J. Urol. 77: 485, 1957: Steroid response to therapy in prostatic cancer.
- (18) BYAR, D.P. und Mostofi, F.K.: J. Urol. 102: 726, 1969: Cancer of the prostate in men less than 50 years old: An analysis of 51 cases.
- (19) CABOT, H.: Modern Urology. Philadelphia, Lea & Febiger 1918, vol. 1.

- (20) CALLOW, N.H., Callow, R.K. und Emmens, C.W.: Biochem. J. 32: 1312, 1938: Colorimetric determination of substance containing the grouping $-\text{CH}_2\text{CO}-$ in urine extracts as an indication of androgen content.
- (21) CALLOW, N.H. und Callow, R.K.: Biochem. J. 32: 1759, 1938: The isolation of androsterone and transdehydroandrosterone from the urine of normal women.
- (22) CALLOW, N.H.: Biochem. J. 33: 559, 1939.
(Zitiert nach ROBINSON, A. und Mitarb. (137)).
- (23) CALLOW, N.H. und Callow, R.K.: Biochem. J. 34: 276, 1940 (Zitiert nach BIRKE, G. und Mitarb. (6, 7)).
- (24) CALLOW, N.H., Callow, R.K. und Emmens, C.W.: J. Endocr. 2: 88, 1940. (Zitiert nach Scott und Mitarb. (149))
- (25) CARROLL, G. und Brennan, R.V.: J. Urol. 72: 497, 1954: TACE in prostatic cancer: Clinical and biochemical considerations.
- (26) COOKE, J.N.C., James, V.H.T., London, J. und Wynn, V.: Brit. Med. J. 1: 662, 1964: Adrenocortical function in chronic malnutrition.
- (27) COPPAGE, W.S. jun. und Cooner, A.E.: New Engl. J. Med. 273: 902, 1965: (Zitiert nach ALDER und Mitarb. (3))
- (28) CROOKE, A.C. und Callow, R.K.: Quart. J. Med. 8: 233, 1939: The differential diagnosis of forms of basophilism (Cushing's syndrome), particularly by the estimation of urinary androgens.
- (29) DEAN, A.H., Woodard, H.Q. und Twombly, G.H.: J. Urol. 49: 108, 1943. (Zitiert nach SZENDRÖI (157))
- (30) DINGEMANSE, E. und Laqueur, E.: J. Urol. 44: 530, 1940. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))

- (31) DOBRINER, K., Rhoads, C.P., Lieberman, S., Hill, B.R. und Fieser, L.F.: Science 99: 494, 1944. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (32) DOBRINER, K., Lieberman, S. und Rhoads, C.P.: Cancer Res. 7: 711, 1947. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (33) DOBRINER, K. und Lieberman, S.: Symposium on Steroid Hormones, edited by E.S. Gordon. The University of Wisconsin Press 46, 1950.
- (34) DODDS, E.G., Goldberg, L., Lawson, W. und Robinson, R.: Nature 141: 247, 1938: Oestrogenic activity of certain synthetic compounds.
- (35) DORFMAN, R.I.: Methods in hormone research. New York, Academic Press, 1962, p. 52.
- (36) DREKTER, I.J., Pearson, S., Bartczak, E. und McGavack, T.H.: J. Clin. Endocr. 7: 795, 1947: Rapid method for determination of total urinary 17-ketosteroids.
- (37) DREKTER, I.J., Heisler, A., Scism, G.R., Stern, S., Pearson, S., und McGavack, T.H.: J. Clin. Endocr. & Metabol. 12: 55, 1952: The determination of urinary steroid. I. Preparation of pigmentfree extracts and a simplified procedure for estimation of total 17-ketosteroids.
- (38) EISENBACH, I. und Jötten, I.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 203: 404, 1961. (Zitiert nach A. THELEN (164))
- (39) FARNSWORTH, W.E. und Brown, J.R.: J.A.M.A. 183: 436, 1963: Metabolism of testosterone by the human prostate.
- (40) FARNSWORTH, W.E.: Investigative Urology 6: 423, 1969: A direct effect of estrogens on prostatic metabolism of testosterone.

- (41) FEHER, T., Koref, O. und Hollé, I.: Acta med. Hung. 18: 235, 1962: Paper chromatography of the neutral 17-ketosteroids in normal humane urine.
- (42) FEHER, T., Koref, O., Szendrői, Z. und Csellar, M.: Int. Urol. Nephrol. (Budapest) 2/2: 163, 1970: Androgen metabolites in blood of patients with prostatic carcinoma.
- (43) FERGUSON, J.D.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: The basis of endocrine therapy.
- (44) FERGUSON, J.D.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Castration and oestrogen therapy.
- (45) FERGUSON, J.D.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Secondary endocrine therapy.
- (46) FERGUSON, J.D.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll, W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Indices of hormone responsiveness.
- (47) FERGUSON, J.D.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Sequential management in advanced disease.
- (48) FINKELSTEIN, M., Forchielli, E. und Dorfman, R.I.: J. Clin. Endocr. & Metabol. 21: 98, 1961: Estimation of testosterone in human Plasma.
- (49) FLOCKS, R.H.: Life Sciences Monographs 1. Pergamon Press. Vieweg. 1971.
- (50) FORCHIELLI, E.: Anal. Biochem. 5: 416, 1963: Testosterone in human plasma.

- (51) FORTHERBY, K. und James, F.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Biochemistry of steroids in normal subjects.
- (52) FORTHERBY, K. und James, F.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London, 1972: Biochemistry of steroids in subjects with cancer.
- (53) FRAME, E.G. und Jewett, H.J.: J. Urol. 52: 330, 1944: The excretion of 17-ketosteroids in carcinoma of the prostate.
- (54) FRANKS, L.M., Fergusson, F.D. und Murnaghan, G.F.: Brit. J. Cancer 12: 321, 1958: An assessment of factors influencing survival in prostatic cancer: the absence of reliable prognostic features.
- (55) FRANKS, L.M.: Cancer 13: 490, 1960: Estrogen-treated prostatic cancer. The variation in responsiveness of tumor cells.
- (56) FRASER, R.W., Forbes, A.P., Albright, F., Sulkowitch, H. und Reifstein, E.C.: J. Clin. Endocr. 1: 234, 1941. (Zitiert nach SCOTT, W.W. und Mitarb. (149))
- (57) FRICK, J., Marberger, H. und Swoboda, H.P.: Urologe 10: 117, 1971: Zur Hormontherapie des Prostatacarcinoms.
- (58) FUCHS, H.K.: Ärztl. Wschr. 333, 1953. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (59) GAARENSTROOM, J.H. und de Jongh, S.E.: Acta Endocr. 1: 97, 1948. (Zitiert nach BIRKE, G. und Mitarb. (7))
- (60) GALLAGHER, T.F., Whitmore, W.F., Zumoff, B. und Hellman, L.: J. Clin. Endocr. & Metabol. 23: 523, 1963: Steroid hormone metabolites before and after orchiectomy for prostatic cancer.

- (61) GELLER, J., Vazakas, G., Fruchtman, B., Newman, H., Nakao, K. und Loh, A.: Surgery, Gynecology & Obstetrics 127: 748, 1968: The effect of Cyproterone Acetate on advanced carcinoma of the prostate.
- (62) GIL VERNET, St.: Patologia Urogenital. Cancer de prostata. Barcelona, Miguel Servet, 1944, vol. 1.
- (63) GREEP, R.O. und Jones, I.C.: Recent Progress in Hormone Research. Edited by G. Pincus. New York Academic Press Inc. 5: 197, 1950.
- (64) HAMBURGER, C.H. und Sprechler, M.: Acta Endocr. 7: 167, 1951. (Zitiert nach BIRKE G. und Mitarb. (6, 7))
- (65) HEER, H. und Tsimitakis, P.: Urol. int. (Basel) 13: 74, 1962. (Zitiert nach A. THELEN (164))
- (66) HELLSTRÖM, J., Hultberg, S., Westmar, A., Birke, G., Diezfalussy, E., Franksson, C. und Plantin, L.O.: Acta Endocr. (Kbh), Suppl. 31: 261, 1957. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (67) HERRMANN, W.L., Hayes, M.A., Goldenberg, J.S. und Schindl, J.K.: J. Clin. Endocr. & Metab. 19: 849, 1959. (Zitiert nach GALLAGHER, T.F. und Mitarb. (60))
- (68) HIRST, A.E. und Bergman, R.T.: Cancer 7: 136, 1954: Carcinoma of the prostate in men 80 or more years old.
- (69) HODGES, C.V.: Life Sciences Monographs 1. Pergamon Press. Vieweg. 1971. International Symposium on the treatment of carcinoma of the prostate. Berlin, 13.-15. November 1969: Grundlagen der Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms.
- (70) HOHBACH, M. und Dhom, G.: Münch. Med. Wschr. 114: 45, 1972: Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms.

- (71) HOLDER, E., Meythaler, F. und R. du Mesnil de Rochemont: Therapie maligner Tumoren. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 1968.
- (72) HOLLANDER, N. und Hollander, V.P.: J. Clin. Endocr. & Metab. 18: 966, 1958: The microdetermination of testosterone in human spermatic vein blood.
- (73) HUDSON, B.: Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 41: 235, 1963: Estimation of Testosterone in biological Fluids: Testosterone in plasma.
- (74) HUDSON, B., Coghlan, J.P. und Dulmanis, A.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, vol. 16, p. 140. London. 1967.
- (75) HUGGINS, C., Masina, M.H., Eichelberger, L. und Wharton, J.D.: J. Experiment. Med. 70: 543, 1939: Quantitative studies of prostatic secretion; characteristics of normal secretion influence of thyroid, suprarenal, and testis extirpation and androgen substitution on prostatic output.
- (76) HUGGINS, C. und Clark, P.J.: J. Exp. Med. 72: 747, 1940: Quantitative studies of prostatic secretion. II. Effect of castration and of estrogen injection on the normal and on the hyperplastic prostate glands of dogs.
- (77) HUGGINS, C. und Hodges, C.V.: Cancer Research 1: 293, 1941: Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.
- (78) HUGGINS, C., Stevens, R.E. und Hodges, C.V.: Archives of Surgery: 43: 209, 1941: Studies on prostatic cancer. II. Effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland.

- (79) HUGGINS, C.: Ann. Surg. 115: 1192, 1942: Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate.
- (80) HUGGINS, C. und Scott, W.W.: Ann. Surg. 122: 1031, 1945: Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer: Clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen.
- (81) HUGGINS, C.: Harvey Lectures 42: 148, 1947: Prostatic secretion (1946 - 47).
- (82) HUGGINS, C.: J. Urology 68: 875, 1952: Endocrin factors in cancer.
- (83) HUGGINS, C.: Endocrine therapy in malignant disease. Edited by Basil A. Stoll. W.B. Saunders Company Ltd. London 1972. p. 53. Endocrine-induced regression of cancers.
- (84) ISURUGI, K.: J. Urol. (Baltimore) 97: 903, 1967: Plasma testosterone production rates in patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy.
- (85) JÖNSSON, G.: Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 20. Tagung in Wien 1963. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York. Die Behandlung des Prostatacarcinoms mit Estradurin.
- (86) JÖNSSON, G., Diczfalusy, E., Plantin, L.O., Röhl, M. und Birke, G.: Acta Endocr. 44, Suppl. 83: 3, 1963: Estradurin (Polyestradiolphosphate) in the treatment of prostatic carcinoma.
- (87) JUNGCK, E.C., Heller, C.G. und Nelson, W.O.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 65: 148, 1947. (Zitiert nach BIRKE G. und Mitarb. (7))
- (88) KENT, J.R. und Young, H.H.: Surgical Forum 15: 485, 1964: Plasma testosterone levels in patients with prostatic carcinoma.

- (89) KENT, J.R. und Ancone, A.B.: Androgens in normal and pathological conditions. Proceedings of the Second Symposium on Steroid Hormones. Edited by A. Vermeulen and D. Exley. New York, Excerpta Medical Foundation, 1966, p. 31: Plasma testosterone levels and aging in males.
- (90) KEUTMANN, E.H. und Mason, W.B.: J. Clin. Endocr. 27: 406, 1967: Individual urinary 17-ketosteroids of healthy persons determined by gas chromatography: Biochemical and clinical considerations.
- (91) KIMBROUGH, J.C.: U.S. Armed Forces M.J. 4: 363, 1953: Carcinoma of prostate.
- (92) KLOSTERHALFEN, H.: Zeitschr. für Urologie, Heft 11: 680, 1958: Betrachtungen zur Behandlung des Prostatakarzioms.
- (93) KLOSTERHALFEN, H.: Zeitschr. für Urologie, Heft 6: 52, 1959: Zur Behandlung des Prostatakarzinoms mit Honvan. Indikation - Applikation - Gegenindikation.
- (94) KLOSTERHALFEN, H.: Urologe 1: 123, 1962: Zur Frage der Kastration beim Prostatakarzinom.
- (95) KLOSTERHALFEN, H.: Monatskurse f. ärztl. Fortbildung 19: 545, 1969: Das hormonell beeinflussbare Malignom der Urologie.
- (96) KLOSTERHALFEN, H.: Urologe 9/4: 211, 1970: Stellungnahme zur Diskussion über die endokrine Therapie des Prostatakarzinoms.
- (97) KLOSTERHALFEN, H.: Vortrag auf der 24. Tagung d. Deutsch. Ges. f. Urologie in Hannover vom 13.-16.9. 1972: Endokrine Behandlung des Prostata-Carcinoms.

- (98) KOCHAKIAN, C.D. und Harrison, D.G.: Endocr. 70: 99, 1962: Regulation of nucleic acid synthesis by androgens.
- (99) KÜHLMEIER, W. und Haschek, H.: Z. Urol. 53: 287, 1960. (Zitiert nach A. THELEN (164))
- (100) KORENMAN, S.G., Wilson, H. und Lipsett, M.B.: J. Clin. Invest. 42: 1753, 1963: Testosterone production rates in normal adults.
- (101) KREYBERG, L.: Maligne svulster. Oslo, Grundt Tanum, 1937.
- (102) LANGSTROTH, G.O., Talbot, N.B. und Fineman, A.: J. Biol. Chem. 130: 585, 1935. (Zitiert nach SCOTT, W.W. und Mitarb. (149))
- (103) LEMON, H.M., Wotiz, H.H. und Robitscher, T.: J. Clin. Endocr. & Metab. 13: 948, 1953: Metabolism of testosterone by neoplastic human prostate.
- (104) LIBERTI, J.P., Duvall, C. und Mackler, M.A.: The measurement of testosterone in male plasma by competitive protein binding. (Zitiert nach MACKLER, M.A. und Mitarb. (110))
- (105) LOWSLEY, O.S.: Amer. J. Surgery, Vol VIII: 526, 1930: Embryology, anatomy and surgery of the prostate gland.
- (106) LUCAS, W.M., Whitmore, W.F. Jr. und West, C.D.: J. Clin. Endocr. & Metab. 17: 465, 1957: Identification of testosterone in human spermatoc vein blood.
- (107) LUNDBERG, S. und Berge, T.: Scand. J. Urol. Nephrol. 4: 93, 1970: Prostatic carcinoma. An autopsy study.
- (108) LUTZEYER, W. und Schiffer, A.: Urologe 9: 303, 1970. Heutige Problematik des Prostatakarzinoms.

- (109) LYNCH, H.T., Larser, A.L., Magnuson, C.W. und Krush, A.J.: Cancer 19: 1891, 1966: Prostate carcinoma and multiple primary malignancies.
- (110) MACKLER, M.A.: Surg. Forum 21: 540, 1970: Effect of orchiectomy and various dosis of stilbestrol on plasma testosterone levels in patients with carcinoma of the prostate.
- (111) MARMORSTON, J., Lombardo, L.J. Jr., Myers, S.M., Gierson, H., Stern, E. und Hopkins, C.E.: J. Urol. 93: 276, 1965: Urinary excretion of neutral 17-ketosteroids and pregnanediol by patients with prostatic cancer and benign prostatic hypertrophy.
- (112) MARRIAN, G.F.: Practitioner 166: 43, 1951. (Zitiert nach BIRKE G. und Mitarb. (6, 7))
- (113) MARTZ, G.: Schweiz. Med. Wschr. 92: 1580, 1962: Die Beurteilung der Wirksamkeit von Tumorhemmstoffen.
- (114) MARTZ, G.: Urologe 1: 124, 1962: Die Behandlung des Prostatacarcinoms beim Versagen der Oestrogene.
- (115) MARTZ, G.: Der Internist 9: 375, 1968: Die hormonale Therapie des Prostatakarzinoms.
- (116) MARTZ, G.: Die hormonale Therapie maligner Tumoren. Heidelberger Taschenbücher 41, Springer Verlag. 1968.
- (117) Mc HENRY, E.W., Semmons, E.M., Pearse, R. und Meyer, E.G.: Cancer Res. 7: 534, 1947. (Zitiert nach ZIMMERMANN W. (185))
- (118) Mc NEAL, J.E.: Cancer 18: 1659, 1965: Morphogenesis of prostatic carcinoma.
- (119) Mc NEAL, J.E.: The American Journal of Clinical Pathology 49: 347, 1968: Regional morphology and pathology of the Prostate.

- (120) Mc NEAL, J.E.: Cancer 23: 24, 1969: Origin and development of carcinoma in the Prostate.
- (121) MELLINGER, G.T., Gleason, D. und Bailar, J.C.: J. Urol. (Baltimore) 97: 331, 1967: The histology and prognosis of the prostate cancer.
- (122) MILLER, G.M. und Hinman, F.: J. Urol. (Baltimore) 72: 485, 1954: Cortisone treatment in advanced carcinoma of the prostate.
- (123) MÖBIUS, G., Schneider, H.J. und Kenrath, M.: Urol. int. 15: 1, 1963. (Zitiert nach A. THELEN (164))
- (124) MONTGOMERY, T.R., Whitlock, G.F., Nohlgren, J.E. und Lewis, A.M.: J. Urol. (Baltimore) 86: 655, 1961: What becomes of the patient with latent or occult carcinoma of the prostate.
- (125) MOORE, C.R. und Price, D.: Am. J. Anat. 50: 13, 1932. (Zitiert nach BIRKE, G. und Mitarb. (6, 7))
- (126) NEUKOMM, S.: Schweiz, Med. Wschr. 688: 833, 1951. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (127) O'CONOR, V.J. Jr., Desantels, R.E., Pryor, J.W., Munson, P.L. und Harrison, J.H.: J. Urol. (Baltimore) 81: 468, 1959: Studies of hormonell changes in relation to cancer of prostate: a progress report.
- (128) ORESTANO, F. und Knapstein, P.: Der Urologe 11: 107, 1972: Testosteron metabolismus im Prostata Adenom und -Karzinomgewebe.
- (129) POOL, T.L. und Thompson, G.J.: J.A.M.A. 160: 833, 1956: Conservative treatment of carcinoma of the prostate.
- (130) PYTEL, M.A.: X^e Congrè de la Société Internationale D'Urologie. 2: 44, 1955. Functional derangements of the liver in cases of prostatic cancer and their role in prognosis and treatment of this disease.

- (131) RAKOFF, A.E., Paschkis, K.E. und Cantome, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 55: 124, 1944: Androgen assay on 3-day old male chicks.
- (132) RAMM, F.: Norsk. Mag. Lægevid. 10: 28, 1895: Kastrasjon og Prostatahypertrofi.
- (133) RAMM, F.: Norsk. Mag. Lægevid. 12: 617, 1897: 409 kastrasjoner og vasktomier: En klinisk studie.
- (134) RECKLINGHAUSEN, F. von: Festschrift. Rudolph Virchow. Berlin 1891, vol. 1, p. 89.
- (135) REZEK, P.R., Coplan, M.M., Woods, F.M. und Melvin, P. D.: J. Urol. (Baltimore) 66: 379, 1951: Histological Studies of Carcinoma of the Prostate Treated by Estrogens.
- (136) RIONDEL, A., Tait, J.F., Gut, M., Tait, S.A.S., Joachim, E. und Little, B.: J. Clin. Endocr. 23: 620, 1963: Estimation of testosterone in human peripheral blood using S-35-thiosemicarbazide.
- (137) ROBINSON, A. und Goulden, F.: Brit. J. Cancer 3: 62, 1949: A qualitative study of urinary 17-ketosteroids in normal males and in men with prostatic disease.
- (138) ROBINSON, M.R.G. und Thomas, B.S.: Brit. Med. J. IV. 391, 1971: Effect of hormonal therapy on plasma testosterone levels in prostatic carcinoma.
- (139) ROTHAUGE, C.F., Weller, O. und Schuchardt, E.: Klin. Wschr. 41: 90, 1963: Die Wirkung von Diäthyldioxystilbendiphosphat (Honvan) auf die Keimdrüse und die Gonadotropinausschüttung beim Manne.
- (140) ROTHAUGE, C.F., Wildberger, J.E., Szasz, G. und Graef, V.: Der Urologe 8: 237, 1969: Die Behandlung des Prostata-Carcinoms in endokrinologischer Sicht.

- (141) ROTHAUGE, C.F., Breitwieser, P. und Wildberger, J.E.: Zeitschr. f. Allgemeinmed./Der Landarzt, Heft 7: 337, 1971: Probleme der hormonalen Behandlung des Prostatakarzinoms.
- (142) ROWLANDS, L.W. und Sharpey-Shafer, E.P.: Brit. Med. J. 1: 205, 1950. (Zitiert nach BIRKE, G. und Mitarb. (7))
- (143) RYAN, K.J.: J. Biol. Chem. 234: 268, 1959: Biological aromatization of steroids.
- (144) SALHANICK, H.A., Hisaw, F.L. und Zarrow, M.X.: J. Clin. Endocr. 12: 310, 1952. (Zitiert nach BIRKE G. und Mitarb. (6, 7))
- (145) SATTERTHWAITE, R.W., Hill, J.H. und Packard, E.F.: J. Urol. (Baltimore) 46: 1149, 1941: Experimental and clinical evidence of role of 17-ketosteroids in prostatic carcinoma.
- (146) SAXENA, B.B. und Gandy, H.M.: Symposium on in vitro procedures with radio isotopes in clinical medicine and research. Vienna, International Atomic Energy Agency. 1970.
- (147) SCHMIDT, H.: Acta Endocr., Suppl. 128: 10, Copenhagen 1968: Testosteronausscheidung bei männlichen Personen unter normalen und pathologischen Bedingungen.
- (148) SCHMIEDT, E.: Praxis Kurier 30/1972: Jährliche Vorsorgeuntersuchung für Männer ab 50. Bericht vom Kongress Dtsch. Ges. Gerontologie, Nürnberg, 23.-24. Juni 1972.
- (149) SCOTT, W.W. und Vermeulen, C.: J. Clin. Endocr. 2: 450, 1942: Studies on prostatic cancer: Excretion of 17-ketosteroids, estrogens and gonadotrophins before and after castration.

- (150) SCOTT, W.W.: International Symposium on the Treatment of Carcinoma of the Prostate. Berlin, November 13 to 15, 1969. Life Sciences Monographs, Pergamon Press, Vieweg 1971: Methods of hormonal treatment including orchiectomy and adrenalectomy (p. 81).
- (151) SHELLEY, H.S., Auerbach, S.H., Classen, K.L., Marks, C.H. und Wiederanders, R.E.: Archives of Surgery, Vol. 77: 751, 1958: Carcinoma of the Prostate. A new system of classification.
- (152) SOUTHCEN, A.L., Tochimoto, S., Carmody, N.C. und Isurugi, K.: J. Clin. Endocr. 25: 1441, 1965: Plasma production rates of testosterone in normal adult men and women and in patients with the syndrome of feminizing testes.
- (153) SOUTHCEN, A.L., Gorden, G.G. und Tochimoto, S.: J. Clin. Endocr. 28: 1105, 1968. (Zitiert nach ROBINSON, M.R.G. und Mitarb. (138))
- (154) SPOSITO, M. und Pelosio, E.C.: Policlinico, Sez. prat. 56: 1137, 1949. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W.W. (185))
- (155) STAHLER, W.: Neue Med. Welt 11: 369, 1950: Die Behandlung der sog. Prostatahypertrophie, des Prostatakarzinoms und der Blasenpapillome mit Keimdrüsenhormonen.
- (156) STIEVE: Zitiert nach REZEK, P.R. und Mitarb. (135).
- (157) SZENDRŐI, Z. und Balogh, F.: Der Prostatakrebs. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965. Übersetzt von Dr. Gábor Papp. Überarbeitet von Prof. Dr. med. habil Hans Dietrich Schuhmann. Dresden-Friedrichstadt.
- (158) SZENDRŐI, Z., Koref, O., Fehér, T. und Csellár, M.: Arch. Geschwulstforschung 26: 18, 1965: Über die Ausscheidung der Steroidstoffwechselprodukte im Harn bei Prostatakrebs.

- (159) TALBOT, N.B., Butler, A.M. und Mc Lachan, E.: J. Biol. Chem. 132: 595, 1940. (Zitiert nach SCOTT, W.W. und Mitarb. (149))
- (160) TALBOT, N.B., Butler, A.M. und Berman, R.A.: J. Clin. Invest. 21: 559, 1942: Adrenal cortical hyperplasia with virilism: diagnosis, course and treatment.
- (161) TANNENBAUM, M. und Lattimer, J.K.: J. Urol. (Baltimore) 103: 471, 1970: Similar virus-like particle found in cancers of the prostate and breast.
- (162) TANNER, J.M., Healy, M.J., Whitehouse, R.H. und Edgson, A.C.: J. Endocr. 19: 87, 1959: The relation of body build to the excretion of 17-ketosteroids and 17-ketogenic steroids in healthy young men.
- (163) TAUSK, M.: Pharmakologie der Hormone. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973.
- (164) THELEN, A.: Therapie maligner Tumoren. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart. 1968: p. 706: Bösartige Geschwülste der Prostata.
- (165) THOMAS, B.: J. of Chromatography 56: 37, 1971. (Zitiert nach ROBINSON, M.R.G. und Mitarb. (138))
- (166) THOMPSON, H. SIR: Diseases of the Prostate. London 1861.
- (167) THOMPSON, H. SIR: Clinical Lectures on Disease of the Urinary Organs. London, J. & Churchill, A. 1888.
- (168) TORTIGUE, M.: J. Urol. méd. chir. 55: 337, 1949. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (169) TORTIGUE, M.: J. Urol. méd. chir. 56: 98, 1950. (Zitiert nach ZIMMERMANN, W. (185))
- (170) UTZ, D.C. und Farrow, G.M.: J.A.M.A. 209: 1701, 1969: Pathologic differentiation and prognosis of prostatic carcinoma.

- (171) VALK, W.L. und Owens, R.H.: J. Urol. (Baltimore) 71: 219, 1954: Effect of cortisone on prostatic cancer.
- (172) VALK, W.L. und Ozar, M.B.: J. Urol. (Baltimore) 73: 591, 1955: Seventeen-ketosteroid excretion in carcinoma of the prostate.
- (173) VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP. Mellinger, G.T., Ballar, J.C. und Arduino, L.J.: Surgery, Gynecology & Obstetrics 124: 1011, 1967: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.
- (174) WALSH, P.C. und Korenman, S.G.: J. Urol. (Baltimore) 105: 850, 1971: Mechanism of androgen action: effect of specific intracellular inhibitors.
- (175) WELLER, O., Kruse, K. und Rothauge, C.F.: Med. Klinik 58: 1481, 1963: Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Diaethyldioxystilbendiphosphat auf die Nebennierenrinde.
- (176) WEST, C.D., Hollander, V.P., Kritchevsky, T.H. und Dobriner, K.: J. Clin. Endocr. & Metabol. 12: 915, 1952: The isolation and identification of testosterone, delta-4-androstenedione-3,17 and 7-keto-cholesterol from spermatoc vein blood.
- (177) WHITE, J.W.: Annals of Surgery 17: 70, 1893: The surgery of the hypertrophied prostate.
- (178) WILSON, J.D. und Gloyne, R.E.: Rec. Progr. Hormone Research 26: 309, 1970: The intranuclear metabolism of testosterone in the accessory organs of reproduction.
- (179) WOJEWSKI, A.: Urol. int. 14: 140, 1962: The evaluation of methods applied in diagnosis of prostatic cancer.

- (180) WOTIZ, H.H. und Lemon, H.M.: Metabolism of testosterone by human prostatic tissue. (Zitiert nach LEMON, H.M. und Mitarb. (103))
- (181) YOUNG, H.H.: Young's Practice of Urology. Philadelphia, Saunders, 1921. Vol. 1.
- (182) YOUNG, H.H. und Kent, J.R.: J. Urol. (Baltimore) 99: 788, 1968: Plasmatestosterone levels in patients with prostatic carcinoma before and after treatment.
- (183) ZIMMERMANN, W.: Ztschr. f. physiol. Chem. 233: 257, 1935: Quantitative Messung der 17-Ketosteroide im Urin auf Grund einer Farbreaktion mit m-Dinitrobenzol in alkalischer Lösung.
- (184) ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955: p. 63.
- (185) ZIMMERMANN, W.: Die endokrine Behandlung des Mamma- und Prostatakarzinoms. 7. Symposium d. Deutsch. Ges. f. Endokrinol. in Homburg (Saar) v. 21.-23.4.1960. Springer 1961.
- (186) ZYGMUNTOWICZ, A.S., Wood, M., Christo, E. und Talbot, N.B.: J. Clin. Endocr. 11: 578, 1951. (Zitiert nach BIRKE, G. und Mitarb. (6, 7))

VII. Lebenslauf

Am 14. Januar 1947 wurde ich, Christa Renate Schönfelder, als Tochter des Johannes Schönfelder und seiner Ehefrau Ingeborg Schönfelder, geb. Busse, in Schwandorf/Opf. geboren. Ich bin evangelisch und habe die deutsche Staatsbürgerschaft.

Im August 1951 zogen wir nach Bamberg, wo ich im September 1953 in die Volksschule eintrat. Ab September 1957 besuchte ich das Mädchenrealgymnasium Bamberg. Im Januar 1960 wurde mein Vater nach Krumbach/Schwaben versetzt, im August 1960 zogen wir nach Krumbach um. Im Juli 1967 erhielt ich das Reifezeugnis des Simpert - Kraemer - Gymnasium Krumbach.

Im November 1967 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians Universität München. Im Oktober 1968 legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Februar 1971 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Juni 1974 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

Verzeichnis der Abkürzungen:

A	Androsteron
AE	Aetiocholanolon
DES	Diethylstilbestrol
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
KS	Ketosteroide
NN	Nebennieren
NNR	Nebennierenrinde
T	Testosteron

